THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS
LIBRARY

610.5
ZE
v. 101

AGRICULTURAL
LIBRARY

Digitized by the Internet Archive
in 2021 with funding from
University of Illinois Urbana-Champaign

https://archive.org/details/zeitschriftfurkl1011unse

25516
79
J26

ZEITSCHRIFT
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HIS, BERLIN
F. KRAUS, BERLIN
A. GOLDSCHEIDER, BERLIN
G. KLEMPERER, BERLIN
B. NAUNYN, BADEN-BADEN
ERICH MEYER, GÖTTINGEN
A. SCHITTENHELM, KIEL
R. STÆHELIN, BASEL
C. VON NOORDEN, FRANKFURT A. M.
N. ORTNER, WIEN

REDIGIERT VON
W. HIS

HUNDERTERSTER BAND
MIT 119 ABBILDUNGEN IM TEXT

BERLIN
VERLAG VON JULIUS SPRINGER
1925

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig.

610.5
ZE
v.101

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Klemperer, F., und **A. Salomon.** Über die klinische Brauchbarkeit der neueren serodiagnostischen Methoden bei Tuberkulose 1

Gigon, Alfred. Zur Kenntnis des Kohlenhydratstoffwechsels und der Insulinwirkung. (Mit 1 Textabbildung) 17

Moraczewski, W. von. Über den Einfluß der Fettnahrung auf die Wasserausscheidung 38

Maurer, W., und **W. Siebert.** Kurzer Beitrag zur Frage des Gaswechsels bei Nierenerkrankungen 47

Brock, Joachim. Untersuchungen über die Säureausscheidung im kindlichen Harn. I. Mitteilung: Über die Urinozidität und ihre Bestimmung . . 51

Dresel, K. Der Wert der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve 70

Iwantscheff, J. Die Bedeutung der Lipoidarten in Niere und Leber bei pathologischen Zuständen 85

Blum, Robert. Zur Kenntnis der vasomotorischen Erkrankungen des Dickdarms 102

Weitz, Wilhelm. Studien an eineiigen Zwillingen. (Mit 8 Textabbildungen) 115

Földes, E. Die Zahl der roten Blutkörperchen als Funktion der Menge der basischen Valenzen des Blutes bei Schilddrüsenfunktionsstörungen 155

Wichert, M., und **A. Jakowlewa.** Über die chemischen Veränderungen der Organe bei Sublimatvergiftung 160

— — und **S. Pospeloff.** Die chemischen Veränderungen der Organe bei mit Nierengiften vergifteten Kaninchen 173

— und **A. Russjajewa-Oparina.** Klinische Beobachtungen bei Cholesterinämie und Bilirubinämie 185

Weil, Alfred Julius. Über die Nachwirkung thermischer Reize. Ein Beitrag zur Lehre von der Erkältung) 195

Hirschberg, L. Über den Ulcusschmerz 205

Galli, Giovanni. Über die Wirkung der Valsalvaschen Probe auf den Kreislauf. (Mit 7 Textabbildungen) 221

Beckmann, und **van der Reis.** Zur klinischen Bakteriologie und Therapie der Pyelitis und Cystopyelitis. (Mit 2 Textabbildungen) 229

Besprechungen 245

Graubner, Walther. Die hypophysäre Kachexie (Simmondssche Krankheit) 249

Ewig, Wilhelm. Untersuchungen über die plethysmographische Arbeitskurve an Gesunden und Kranken. (Mit 9 Textabbildungen) 278

Zondek, H., und **H. Bernhardt.** Über die Beeinflußbarkeit der Hypophysenhinterlappenextrakte. (Mit 3 Textabbildungen) 312

Wirssaladse, S. Zur Indikation der intravenösen Chininjektion bei Malaria 320

Bernheim, Ernst, und **M. Hitotsumatsu.** Histo-hämorenale Verteilungsstudien. I. Mitteilung (physiologischer Teil): Phenolsulfophthalcin. (Mit 5 Textabbildungen) 331

Scholz, Thomas. Zur Diagnose der Herzthromben. (Mit 2 Textabbildungen) 343

Dychno, M. A. Zur Frage der Resistenz der Erythrocyten beim Flecktyphus 369

Steinbrinck, W., und **J. Stukowski.** Über einen Fall von chronischer, myeloischer Leukämie mit Hauterscheinungen bei einer Jugendlichen. I. Klinisch-hämatologischer Verlauf 375

Kuznitzky. II. Die Beteiligung der Haut. (Mit 2 Textabbildungen) . . 386

Sagel, Wilhelm. Beitrag zur Kenntnis des weißen Blutbildes bei der zu Heilzwecken bei Dementia paralytica vorgenommenen künstlichen Infektion mit Spirochaeta Duttoni und Versuch, bestimmte Querschnitte dieser

590753

Seite

Blutbildkurve als Indicator für eine individualisierende Weiterbehandlung der mit Recurrens behandelten Paralytiker zugrunde zu legen. (Mit 2 Textabbildungen) 390

Marnitz, H. Untersuchungen über Muskelhärte und ihre Beziehungen zu Leibesübungen und Massage. (Mit 4 Textabbildungen) 399

Beltz, L., und **E. Kaufmann.** Interferometrische Untersuchungen. I. Mitteilung. (Mit 4 Textabbildungen) 409

Kaufmann, Erich. Interferometrische Untersuchungen. IV. Mitteilung. (Mit 2 Textabbildungen) 429

Beltz, L., und **E. Kaufmann.** Interferometrische Untersuchungen. VI. Mitlung 441

Parrisius, W., und **Th. Boeckheler.** Über Capillarpuls 456

Fuß, Ernst Martin. Wirkung der Autovaccine auf das Blutbild 467

Besprechungen 473

Bormann, Felix von. Klinische Beobachtungen über das Verhalten des Blutdrucks bei Infektionskrankheiten, besonders bei Abdominaltyphus. (Mit 7 Textabbildungen) 475

Sagel. Die biologische Leukocytenkurve der Impfrecurrens der Paralytiker. 2. Mitteilung. (Mit 3 Textabbildungen) 499

Ziemilski, Benedykt. Die Bedeutung des Hämogrammes nach Schilling für Diagnose und Therapie. (Mit 3 Diagrammen) 505

Pockels, Walter. Einwirkung per os gegebener Tuberkuline und anderer Eiweißarten auf den Wasserhaushalt tuberkulöser Kinder. (Mit 14 Textabbildungen) 518

Weyrauch. Kastration und Antikörperbildung 524

Schreiber, Hans, und **Franz Herrmann.** Über den Einfluß löslicher Campherpräparate auf das Gallensystem. (Mit 8 Textabbildungen) . . 529

Robitschek, Walter. Über Haematoporphyria congenita. (Mit 2 Textabbildungen) 540

Westphal, Karl. Untersuchungen über die Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. I. Die paradoxe Gefäßreaktion auf Abschnürung bei arteriellem Hochdruck. (Mit 1 Textabbildung) . . . 545

— II. Experimentelle Erzeugung von arteriellem Hochdruck durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen. (Mit 3 Textabbildungen) 558

— und **Franz Herrmann.** Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. III. Über den Einfluß des Cholesterins auf die Kontraktionsfähigkeit des isolierten Arterienstreifens. (Mit 5 Textabbildungen) 566

— IV. Cholesterin als tonogene Substanz der genuinen Hypertension im Zusammenspiel mit anderen Entstehungsbedingungen. (Mit 12 Textabbildungen) 584

— V. Die funktionelle Prüfung des Blutdrucks mit Adrenalin bei genuiner Hypertension und bei Nephrosen 603

Beltz, L., und **E. Kaufmann.** Interferometrische Untersuchungen. III. Mitteilung. (Mit 5 Textabbildungen) 671

Ruge, Heinrich. Ein Beitrag zur Gelbsuchtfrage — einfache (katarrhalische) Gelbsucht und sog. Gelbsucht nach Salvarsan. (Mit 5 Kurven) 684

Besprechungen 744

Autorenverzeichnis 745

(Aus der inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Reinickendorf. — Direktor: Prof. *Felix Klemperer*.)

Über die klinische Brauchbarkeit der neueren serodiagnostischen Methoden bei Tuberkulose.

Von

F. Klemperer und **A. Salomon.**

(Eingegangen am 1. September 1924.)

Die Bemühungen um die Erweiterung der Tuberkulosediagnostik durch serologische Methoden reichen bis zu den Anfängen der modernen Serodiagnostik zurück. Obwohl eine ausführliche Zusammenstellung der diesbezüglichen Arbeiten bis in die neueste Zeit von *Pfannenstiel*[1]) vorliegt, sei in Kürze auf einige wesentliche Daten aus der Geschichte der Serodiagnostik der Tuberkulose hingewiesen.

Die ersten serodiagnostischen Versuche, in Spanien und Frankreich von *Ferran*, *Arloing* und *Courmont*, einige Jahre später in Deutschland von *Robert Koch* und *E. v. Behring* unternommen (sämtl. cit. nach *Pfannenstiel*[1]), bezogen sich, in Anlehnung an die Technik der Gruber-Widalschen Typhus-Agglutination, auf die spezifisch-agglutinierende Eigenschaft tuberkulöser Sera. Zahlreiche Nachuntersuchungen führten zu keinem einheitlich-befriedigenden Ergebnis; einerseits war in einer Anzahl von Fällen mit sicherer Tuberkulose keine Agglutination nachweisbar, andererseits wurden vielfach unspezifische Reaktionen beobachtet. Eine Beeinflussung durch Tuberkulinbehandlung im Sinne einer Erhöhung des Agglutinationstiters wurde von verschiedenen Seiten festgestellt. Nachdem die Agglutinationsmethoden mit Rücksicht auf die Unvollkommenheit ihrer Resultate längere Zeit in den Hintergrund getreten waren, haben neuerdings *Fornet* und *Christensen*[2]) ein Tuberkulosediagnostikum angegeben und in den Handel gebracht, das durch Ätherextraktion von Tuberkelbacillen gewonnen wird und spezifisch-agglutinierende Eigenschaften besitzen soll. Die Urteile über den praktischen Wert der Methode lauten fast einstimmig ablehnend (vgl. *Pfannenstiel*[1]). *Hofmann* und *Süßdorf*[3]), *Brünecke*[4]) sind der Ansicht, daß es sich gar nicht um eine echte Agglutination handle.

Ebenso wie die Agglutination, haben auch die Präcipitations-, sowie die Flockungs-, bzw. Trübungsreaktionen keine größere diagnostische Bedeutung für die Tuberkulose erlangen können. Von letzteren sind aus

neuerer Zeit zu nennen die Methoden nach *Meinicke*[5]), *Daranyi*[6]) (modifiziert von *Baum* und *Schumann*[7]) und *Mátéfy*[8]). Eine Nachprüfung der Daranyischen Methode und ihrer Baum-Schumannschen Modifikation hat u. a. *Tinozzi*[9]) (aus dem Laboratorium von *L. Rabinowitsch-Kempner*) vorgenommen, der zu dem Ergebnis kommt, daß es sich um eine unspezifische Flockungsreaktion handle. Über ihre klinischen Erfahrungen mit der Mátéfyschen Flockungsreaktion berichten *Krömeke*[10]) sowie *Gaetgens* und *Göckel*[11]); letztere kommen zu dem Ergebnis, daß die Methode zwar empfindlicher als die Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen ist, daß ihr aber „eine umfassende Bedeutung für die Differenzierung von aktiver und inaktiver Tuberkulose nicht zugesprochen werden kann". Was die sonstige Literatur betrifft, darf auch bezüglich der Flockungs- und Präcipitationsmethoden auf *Pfannenstiel*[1]) verwiesen werden.

Den größten Raum in der Seroforschung der Tuberkulose nehmen die *Komplementablenkungsmethoden* ein. Die Entdecker der komplementbindenden Eigenschaft bestimmter Sera, *Bordet* und *Gengou* selbst, bedienten sich ihrer zunächst nur zur Differenzierung der säurefesten Bakterien (nach *Pfannenstiel*[1]), aber in der Folgezeit setzten umfangreiche Untersuchungen teils zur Erforschung der Tuberkulinwirkung (*Wassermann* und *Bruck*[12]), teils direkt zu diagnostischen Zwecken ein; als Antigen gelangten alle überhaupt in den Bereich der Möglichkeit fallenden Komponenten zur Verwendung: Alt- und Neutuberkulin, Tuberkelbacillen bzw. deren Emulsionen und Extrakte in besonderen Modifikationen, tuberkulöses Gewebe in verschiedener Verarbeitung. Allen diesen jahrelang mit Beharrlichkeit fortgesetzten Untersuchungen war ein wesentlicher Erfolg nicht beschieden. Wenn die ständigen Fehlschläge und Enttäuschungen von einer Weiterarbeit im bisherigen Sinne nicht abschreckten, so ist hierfür wohl in erster Linie der unbestrittene Erfolg verantwortlich zu machen, den die Serologie auf dem Gebiete der Luesdiagnostik aufzuweisen hat und der an der Gangbarkeit des Weges keine Zweifel ließ. Bestehen doch zwischen Lues und Tuberkulose hinsichtlich Charakter und Verlauf zweifellos mancherlei Übereinstimmungen. Alle Erfahrungen, die man in den letzten Jahren auf serologischem Gebiete, speziell bezüglich der Wassermannschen Reaktion, sammeln konnte, hat man daher auch für die Tuberkuloseforschung nutzbar zu machen gesucht. Wie im folgenden näher ausgeführt werden soll, kam man zunächst aus rein praktischen Erfahrungen heraus zu der Feststellung, daß bei dem Ablauf der Wassermannschen Luesreaktion Lipoidkörper als Antigen eine wesentliche Rolle spielen. Auf der Verwertung dieser Erkenntnis und ihrer Nutzanwendung auf die Tuberkulose beruhen die Tuberkuloseseroreaktionen aus jüngster Zeit nach *Wassermann*[13]), *Besredka*[14]), *Bouquet* und *Negre*[15]), denen allen das eine gemein-

sam ist — und das ist der prinzipiell neue Gesichtspunkt dieser Methoden —, daß bei ihrem Ablauf außer dem spezifischen ätiologischen Antigen ein unspezifisches Agens, ein Körper aus der Reihe der Lipoide, wirksam ist. *Wassermann* ging bei seiner Arbeit von der Erfahrungstatsache aus, daß die Lues-Seroreaktion auch bei Verwendung unspezifischer Antigene (alkoholischer Extrakte aus nichtsyphilitischen Organen) in entsprechenden Fällen einen positiven Ausfall gibt; das wirksame Agens ist hierbei nach den zur Zeit herrschenden Anschauungen ein durch die alkoholische Extraktion gewonnenes Lipoid, dem als Antikörper im Serum eine lipophile Substanz entspricht (an der Mitwirkung des spezifisch-ätiologischen Antigens, der Spirochäte, hält *Wassermann* im Gegensatz zu der Mehrzahl der Autoren fest und verwendet dementsprechend nur alkoholische Extrakte aus syphilitischen Organen). Aus der Wesensähnlichkeit der Lues und der Tuberkulose folgerte *Wassermann* nun, daß auch bei der Tuberkulose im Serum eine lipophile Komponente vorhanden sei; diese entstamme dem tuberkulösen Gewebe, dessen tätige Mitwirkung (Resorption von Gewebsprodukten) nach Wassermann das Wesen der Aktivität eines tuberkulösen Prozesses ausmachen soll. Mit einem Lipoidkörper allein als Antigen (Lecithin) gelang es ihm nicht, die Reaktion auszuführen; es muß also bei der Tuberkulose, im Gegensatz zur Lues, auch das spezifische Antigen, d. h. der Tuberkelbacillus, von großer Bedeutung sein. *Positiver Ausfall der Reaktion setzt nach Wassermann Vorhandensein und Tätigkeit tuberkulösen Gewebes voraus, während der negative Ausfall nicht gegen das Bestehen eines aktiven Prozesses spricht.* *Wassermann* verwendet als AntigenTuberkelbacillen, die durch Tetralin ihrer Wachshülle beraubt sind und setzt dieser spezifischen Komponente als unspezifisches Lipoid Lecithin zu.

Besredkas[14]) Antigen liefern Tuberkelbacillen, die auf einem flüssigen Eigelb-Nährboden gezüchtet und entsprechend weiter behandelt sind. Der Gedanke, daß sich die Bacillen mit den Lipoiden des Eigelbs beladen und dadurch ein wirksames Antigen darstellen, liegt nahe. *Bouquet* und *Negre*[15]) behandeln die Tuberkelbacillen mit Aceton und Methylalkohol und verwenden das lipoidreiche Extrakt als Antigen; auch hierbei scheint also neben dem aus den Tuberkelbacillen gewonnenen spezifischen Antigen das unspezifische Lipoid eine Rolle zu spielen.

Endgültig geklärt freilich ist die Rolle des Lipoids bei der Wassermann'schen Reaktion noch nicht. Während Wassermann — wie eben ausgeführt — eine mit dem Lezithin reagiernde Komponente im Serum, einen Lipoidantikörper annimmt, glaubt *F. Klopstock*[26]) in einer wenig später erschienenen Arbeit uus dem Wassermann'schen Institut durch Absättigungsversuche bewisen zu können, daß das unspezifizische Lipoid an dem Adsorptionsvorgang der Reaktion keinen Anteil hat, sondern nur die Rolle eines Verstärkers der Reaktion spielt.

Unabhängig von diesen theoretischen Streitfragen ist natürlich der praktische Wert der Reaktion, der durch die klinische Prüfung am Kranken entschieden werden muß.

* * *

Im Verlauf des letzten Jahres haben wir an dem Material unserer Abteilung die klinische Brauchbarkeit der von *Wassermann* und von *Besredka* angegebenen Komplementablenkungsmethoden geprüft und wollen nachstehend über das Ergebnis unserer Untersuchungen berichten. Das Wassermannsche Antigen bezogen wir von der Firma Riedel; das Besredkasche Antigen wurde uns in liebenswürdigster Weise, für die wir auch an dieser Stelle verbindlichst danken, von Herrn Prof. *Besredka* (Institut Pasteur, Paris) zur Verfügung gestellt.

Gerade zur Zeit des Beginns unserer Arbeiten erschien die Mitteilung von *Sachs* und *Klopstock*[16]) über eine Flockungsreaktion mit Lecithin, die im Wesen der Sachs-Georgischen Lues-Flockungsreaktion entspricht. Wir haben diese Methode, die vor allen anderen den Vorteil der Einfachheit hat und sich deshalb für den praktischen Gebrauch besonders zu eignen schien, in den Kreis unserer Prüfung mit einbezogen. Das Antigen haben wir nach der Originalangabe hergestellt und verarbeitet.

In den von uns untersuchten Fällen gelangte außer den genannten Tuberkuloseseroreaktionen die Flockungsmethode nach *Sachs-Georgi*, sowie in einer Anzahl von Fällen die Wassermannsche Luesreaktion zur Ausführung; außerdem stellten wir in einer großen Zahl von Fällen, insbesondere den diagnostisch zweifelhaften, vergleichsweise die Immunitätsverhältnisse durch Pirquet- bzw. Ponndorf-Impfung, die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und die morphologischen Blutverhältnisse (weißes Blutbild) fest.

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten, von denen die Blutsera stammen, waren auf unserer Abteilung in längerer Beobachtung. Daß wir alle üblichen diagnostischen Hilfsmittel erschöpfend ausgenutzt haben, braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden. Die Sera von Patienten mit chirurgischer Tuberkulose stammen aus der chirurgischen Abteilung unseres Krankenhauses (Direktor: San.-Rat Dr. *Kleinschmidt*), die Sera der Augentuberkulösen aus den beiden Universitäts-Augenpolikliniken (Prof. *Meißner*, Oberarzt Dr. *Meeßmann*) und der Poliklinik des Geh.-Rat *Silex*.

Um eine kritische Beurteilung des untersuchten Materials zu ermöglichen, ist es erforderlich, die Patienten einzuteilen in solche mit sicherer aktiver Tuberkulose, solche, bei denen mit Sicherheit eine aktive Tuberkulose auszuschließen ist und schließlich Patienten, bei denen mehr oder weniger begründeter Verdacht auf aktive Tuberkulose besteht. Am einfachsten liegen die Verhältnisse bei der ersten Gruppe, zu der alle Patien-

ten zu rechnen sind, die einen einwandfreien Organbefund (offene, progrediente, bzw. progresse Lungenphthisen) aufweisen oder bei denen durch histologischen und Sektionsbefund die Diagnose gesichert wurde. Relativ einfach zu beurteilen sind auch die Fälle, bei denen eine aktive Tuberkulose auszuschließen ist, obwohl hier schon Schwierigkeiten auftreten können. Wissen wir doch, daß ein außerordentlich hoher Prozentsatz der Bevölkerung in der Kindheit das Primärstadium der Tuberkulose durchgemacht hat und daß die Erkrankung jederzeit wieder aufflackern kann. Immerhin kann man annehmen, daß bei Patienten mit negativer Anamnese und bei längerer Beobachtung fehlendem objektiven Befund ein aktives Stadium der Tuberkulose nicht in Frage kommt. Die meisten Schwierigkeiten bieten die Fälle, bei denen nur erst der Verdacht auf eine aktive (beginnende) Tuberkulose besteht. Hier sollen die Seroreaktionen ihre Brauchbarkeit erweisen. *Wassermann* definiert, wie wir sahen, als aktive Tuberkulosen diejenigen Formen, bei denen tuberkulöses Gewebe vorhanden und in Tätigkeit ist. Selbst wenn wir diese Auffassung gelten lassen, so muß doch zugegeben werden, daß in diesen Fällen das tuberkulöse Gewebe objektiv nicht nachweisbar ist. Wir kommen also in die unerquickliche Lage, ein auf seine klinische Brauchbarkeit hin noch nicht genügend bekanntes Diagnostikum zur Klärung einer zweifelhaften Diagnose zu benutzen; das entspricht einer Gleichung mit zwei Unbekannten. In unserer Zusammenstellung rechnen wir zu den Fällen mit Verdacht auf aktive Tuberkulose diejenigen Fälle, die bei entsprechender Anamnese sonstige suspekte Zeichen eines aktiven Prozesses bieten, wie z. B. Fieber, Gewichtsabnahme, Hämoptoë, von der Norm abweichende Veränderungen des physikalischen und röntgenologischen Befundes usw. Selbstverständlich wurden diese Fälle besonders eingehend und vielseitig untersucht und längere Zeit beobachtet. Ferner rechnen wir zu dieser Kategorie eine Anzahl von Pleuritiden, für deren Ätiologie eine andere Ursache nicht anzunehmen ist, und schließlich die chirurgischen und die Augentuberkulosen.

Wir kommen nunmehr zu unseren Untersuchungsergebnissen.

I. Wassermannsche Tuberkulosereaktion.

a) Sicher aktive Tuberkulose.

Untersucht wurden:

47 offene Tuberkulosen, davon 47 Blutsera, 3 seröse Pleuraexsudate, 2 eitrige Pleuraexsudate . . . . . = 52

2 akute disseminierte Miliartuberkulosen (durch Sektion bestätigt), davon 2 Blutsera, 1 (bacillenhaltiger) Liquor cerebrospinalis . . . . . = 3

1 Meningitis tuberculosa + Tbc. der Hilusdrüsen. . . . . = 1

= 56

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
56	36	64,3	5	8,9	15	26,8
Ergebnis:	positiv 73,2 %				negativ 26,8 %	

Auf die Krankheitsarten verteilt, ergibt sich:

Offene Tuberkulose 10 Sera, 1 serös. Exsudat . . . . . negativ = 11
37 Sera, 2 seröse, 1 eitr. Exsudat . . . . . positiv = 41
Akute disseminierte Miliartuberkulose 2 Sera, 1 Liquor cerebrospin. negativ = 3
Meningitis tuberkulosa 1 Blutserum . . . . . negativ = 1
= 56

Die seronegativen offenen Lungentuberkulosen wiesen in bezug auf Charakter, Verlauf, Immunitätsverhältnisse und Ablauf der Senkungsreaktion der roten Blutkörperchen keine Besonderheiten auf. Das Ergebnis der untersuchten serösen und eitrigen Exsudate stimmte in allen Fällen mit dem der zugehörigen Blutsera überein.

b) Aktive Tuberkulose auszuschließen.

Untersucht wurden:

85 Blutsera der verschiedensten Erkrankungen, darunter 7 auf luischer Basis (Lues Wa 6 × positiv). Ferner als Negativkontrollen 9 Sera von Ärzten und Schwestern des Krankenhauses.

2 Stauungstranssudate der Pleura: 1 chronische Nephritis, 1 Aorteninsuffizienz (Lues).

2 eitrige Pleuraexsudate: postpneumonische Empyeme.

1 Ascitesflüssigkeit: Lebercirrhose (Lues Wa. negativ).

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
90	16	17	9	10	65	73
Ergebnis:	positiv 27 %				negativ 73 %	

Die positiven Ergebnisse verteilen sich folgendermaßen:

Lues Wa. pos.: Aorteninsuff. 2; Hemiplegie 1; Lues (serolog.) 1
Aorteninsuffizienz (postrheum.) 1
Carcinom 2
Chron. Nephritis . . . 2
Nephrosklerose . . . 1
Nierenstein 1
Paranephr. Absceß . . 1
Sepsis p. abort. . . . 1
Peritonitis 1
Cholecystitis 1
Parametritis 1
Pyosalpinx 1
Tabes (spez. behandelt, Lues Wa. negativ) . 1
Stirnhöhlenempyem . 1
Empyem-Eiter. . . . 2
Negativ-Kontrollen . 3
Gasvergiftung 1
Sa.: 25

Ferner ergab sich:

Pleuratranssudat (chron. Nephritis) . . . . . negativ
Pleuratranssudat (luische Aorteninsuffizienz) . . . . . positiv (++)
Empyem Eiter . . . . . positiv (++++)
Empyem Eiter . . . . . positiv (++++)
Ascitesflüssigkeit . . . . . negativ

Von 6 luesseropositiven Seren reagieren also mit dem *Wassermann*schen Tuberkuloseantigen 2 stark positiv, 2 mittelstark bzw. schwach positiv, 2 negativ (4 positiv bei im ganzen 25 unspezifischen positiven Reaktionen = 16%).

Die Empyeme besitzen stark komplementbindende Eigenschaften.

c) Verdacht auf aktive Tuberkulose.

1. Intern medizinische Fälle.

Untersucht wurden: 37 Blutsera, 2 seröse Pleuraexsudate, 1 Perikardexsudat.

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
40	8	20	5	12,5	27	67,5
Ergebnis:	positiv 32,5 %				negativ 67,5 %	

Unter den 40 untersuchten Fällen bestand in 20 Fällen mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit ein aktiver Lungenprozeß:

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
20	4	20	5	25	11	55
Ergebnis:	positiv 45 %				negativ 55 %	

In 20 Fällen ist es bisher beim bloßen Verdacht geblieben:

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
20	4	20	—	—	16	80
Ergebnis:	positiv 20 %				negativ 80 %	

2. Chirurgische Tuberkulosen.

Untersucht wurden 22 Sera von 16 Patienten; es handelte sich um:

Bauchfelltuberkulosen 5
Gelenktuberkulosen 5
Knochentuberkulosen 4
Hodentuberkulosen 2
Hauttuberkulosen 2
Nierentuberkulosen 3
Tuberkulöser Absceß 1

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ ± −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
22	7	31,8	7	31,8	8	36,4
Ergebnis:	positiv 63,6 %				negativ 36,4 %	

3. *Augentuberkulosen.*

Untersucht wurden 25 Sera: 21 intraokuläre (Iris, Chorioidea), 4 skrofulöse Formen.

α) Intraokuläre Formen.

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ ± −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
21	6	28,6	6	28,6	9	42,8
Ergebnis:	positiv 57,2 %				negativ 42,8 %	

β) Skrofulöse Formen.

Geringe Phlyktänenreizung . . . . . ++
Conjunct. phlyctaenulosa . . . . . negativ
Desgl. . . . . ++++
Herpes corneae (Tbc.) . . . . . +++
Ergebnis: positiv 3 = 75%.

Fassen wir das Ergebnis unserer Untersuchungen mit dem Wassermannschen Tuberkuloseantigen zusammen, so finden wir:

Aktive Tuberkulose . . . . . 73,2% positiv
Verdacht auf Tuberkulose: Lungen, Pleura . . . 32,5% „ (20,0 bis 45%)
Chirurg. Tbc. . . . . 63,6% „
Augen-Tbc. . . . . 66,1% „ (57,2 bis 75%)
Klinisch keine Tuberkulose . . . . . 27,0% „

Zur Technik der Reaktion ist zu bemerken:

1. Die von uns verwendeten Antigene wiesen im Vorversuch komplette Lösung gewöhnlich bis Dosis 0,025 auf; Dosis 0,05 war nur mehr oder weniger angelöst. Durch zahlreiche Kontrollversuche stellten wir als brauchbare Antigendosis unter diesen Vorversuchsverhältnissen die Menge von 0,025 fest.

2. Störend wirkt in vielen Fällen die schnelle Nachlösung, die geradezu unter den Augen des Beobachters vor sich geht.

3. Gelegentlich geben die Sera derselben Patienten, zu verschiedenen Zeiten entnommen, einen wechselnden Ausfall der Reaktion. In einem Falle konnten wir eine negative Seroreaktion durch Ausführung einer Pirquetschen Tuberkulinprobe in eine positive umwandeln. Sonstige äußere Umstände, die den Ausfall der Reaktion beeinflussen könnten, haben wir nicht festgestellt.

II. Komplementbindungsmethode mit dem Besredkaschen Antigen.

a) Sicher aktive Tuberkulose.

Untersucht wurden:

48 *offene Lungentuberkulosen*, davon 48 Blutsera, 3 seröse, 2 eitrige Pleuraexsudate . . . . . = 53
2 *akute disseminierte Miliartuberkulosen*, davon 2 Blutsera, 1 Liquor cerebrospinalis (bacillenhaltig) . . . . . = 3
1 *Meningitis tuberculosa* (+ Hilus-Tbc.), 1 Blutserum . . . . . = 1
= 57

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ ± −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
57	41	72	10	17,5	6	10,5
Ergebnis:	positiv 89,5 %				negativ 10,5 %	

Auf die Krankheitsarten verteilt, ergibt sich:

Offene Lungentuberkulose: 2 Sera, 1 seröses Exsudat . . . . . negativ = 3
46 Sera, 2 seröse, 2 eitrige Exsudate . . . . . positiv = 50
Akute disseminierte Miliartuberkulose: 1 Serum, 1 Liquor . . . negativ = 2
1 Serum . . . . . positiv = 1
Meningitis tuberculosa: 1 Serum . . . . . negativ = 1

Die beiden seronegativen offenen Lungentuberkulosen hatten auch mit dem Wassermannschen Antigen eine negative Reaktion ergeben.

b) Aktive Tuberkulose auszuschließen.

Untersucht wurden:
Blutsera verschiedener Erkrankungen bezw. Negativkontrollen . . . 86
Stauungstranssudate der Pleura . 2 { chronische Nephritis . . . . . 1; Aorteninsuffizienz (Lues) . . . 1
Eitrige Pleuraexsudate . . . . . 2 (postpneumonische Empyeme).

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ ± −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
90	22	24,5	20	22,2	48	53,3
Ergebnis:	positiv 46,7 %				negativ 53,3 %	

Die positiven Resultate verteilen sich, ähnlich wie bei der Wassermannschen Tuberkulosereaktion, auf Krankheiten verschiedenster Art; in 5 Fällen handelte es sich um (seropositive) luische Erkrankungen, das entspricht einem Prozentsatz von 12% aller unspezifischen Reaktionen (5 : 42). Von Negativkontrollen waren 5 positiv (auch bei genauer monatelanger Beobachtung kein Verdacht auf Aktivität).

c) Verdacht auf aktive Tuberkulose.

1. *Intern medizinische Fälle.*

Untersucht wurden: 36 Blutsera, 2 seröse Pleuroexsudate, 1 Perikardexsudat.

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. +++ ++		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
39	10	25,6	10	25,6	19	48,8
Ergebnis:	positiv 51,2 %				negativ 48,8 %	

Die Einteilung in dringend und weniger dringend verdächtige Fälle geschieht nach den an entsprechender Stelle bei der Wassermannschen Reaktion angegebenen Prinzipien.

α) Aktive Tbc. mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit:

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
19	5	26,3	6	31,6	8	42,1
Ergebnis:	positiv 57,9 %				negativ 42,1 %	

β) Verdacht weniger dringend:

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
20	5	25	4	20	11	55
Ergebnis:	positiv 45 %				negativ 55 %	

2. *Chirurgische Tuberkulosen.*

Untersucht 23 Sera von 16 Patienten; es handelte sich um:

Bauchfelltuberkulosen 6
Gelenktuberkulosen 5
Knochentuberkulosen 4
Hodentuberkulosen 2
Hauttuberkulosen 2
Nierentuberkulosen 3
tuberkulösen Abscеß 1

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. +++ ++		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
23	10	43,5	6	26,1	7	30,4
Ergebnis:	positiv 69,6 %				negativ 30.4 %	

3. *Augentuberkulosen.*

Untersucht wurden 25 Sera: 21 intraokuläre, 4 skrofulöse Formen.

α) Intraokuläre Formen:

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
21	9	42,9	10	47,6	2	9,5
Ergebnis:	positiv 90,5 %				negativ 9,5 %	

β) Skrofulöse Formen:

Geringe Phlyctänenreizung . . . . . +++
Conjunct. phlyctaenulosa . . . . . ++++
Conjunct. phlyctaenulosa . . . . . ++++
Herpes corneae (Tbc.) . . . . . + } 4 pos. = 100%

Zur Technik der Besredkaschen Komplementbindungsreaktion ist zu bemerken:

Wir bedienten uns der von *Calmette* angegebenen Methode mit konstanten Antigendosen und fallenden Komplementmengen.

	Hauptversuch	Kontrolle	
Antigen	0,3	—	
Serum	0,2	0,2	im ganzen
Komplement 1 : 15	0,2; 0,35	0,2; 0,35	8 Röhrchen.
	0,5; 0,6	0,5; 0,6	

Die Komplementdosierung weicht zwar von der Originalvorschrift insofern ab, als letztere Mengen von 0,1 bis 0,4 mit Stufungen um je 0,05 vorschreibt, im ganzen also einschließlich Kontrollen mit 14 Röhrchen arbeitet; jedoch folgten wir bei unserer Methodik einem Vorschlag von Frau Prof. *L. Rabinowitsch-Kempner* (persönliche Rücksprache).

Wir bezeichneten die Resultate je nach der Anzahl der gehemmten Röhrchen als ++++, +++, ++, +, ±, −, unter entsprechender Berücksichtigung der Kontrollröhrchen. Die Ablesung ergab niemals Schwierigkeiten, Nachlösung trat nicht ein.

III. Flockungsmethode nach *Sachs-Klopstock*.

α) *Sicher aktive Tuberkulose.*

Untersucht wurden:

65 *offene Lungentuberkulosen*, davon 65 Blutsera, 3 seröse, 1 eitriges Pleuraexsudat . . . . . = 69
3 *Miliartuberkulosen*, davon 4 Blutsera, 1 Liquor cerebrospinalis . . . . = 5
1 *Meningitis tuberculosa*, 1 Blutserum . . . . . = 1
1 *Morbus Addison*, 1 Blutserum . . . . . = 1
= 76

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft + u. negativ −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
76	58	76,3	5	6,6	13	17,1
Ergebnis:	positiv 82,9 %				negativ 17,1 %	

Auf die Krankheitsarten verteilt, ergibt sich:

Offene Lungentuberkulose: 11 Blutsera, 1 seröses Pleuraexsudat . . . negativ
54 Blutsera, 2 seröse, 1 eitriges Exsudat . . . . . positiv
(die Pleuraexsudate reagierten entsprechend den zugehörigen Blutseren)
Miliartuberkulose: 4 Blutsera . . . . . positiv
1 Liquor cerebrospinalis . . . . . negativ
Meningitis tuberculosa: 1 Blutserum . . . . . positiv
Morbus Addison: 1 Blutserum . . . . . positiv

Von den seronegativen Fällen ist zu sagen, daß sie im allgemeinen einen klinisch gutartigen Charakter aufwiesen. Die Beobachtung von *L. Rabinowitsch*, daß die tuberkulösen Sera innerhalb der ersten Stunden auch mit dem Sachs-Georgischen Antigen schwache Ausflockung ergeben, konnten wir verschiedentlich bestätigen.

b) Aktive Tuberkulose auszuschließen.

Untersucht wurden: 199 Blutsera, 2 seröse Pleuraexsudate, 1 eitriges Pleuraexsudat.

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft + u. negativ −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
202	58	28,7	13	6,4	131	64,9
Ergebnis:	positiv 35,1 %				negativ 64,9 %	

Die einzelnen Krankheitsarten aufzuführen, bei denen wir einen positiven Ausfall der Flockungsreaktion feststellten, scheint uns als zu weitgehend nicht erforderlich; es seien nur als häufigste Formen genannt:

Luische Erkrankungen aller Art 16
Sepsis 8
Akuter Rheumatismus 5
Pneumonie 6
Entzündliche und infektiöse Prozesse jeglicher Art.

c) Verdacht auf aktive Tuberkulose.

1. *Intern medizinische Fälle.*
Untersucht wurden: 44 Blutsera, 2 seröse Pleuraexsudate, 1 Perikardexsudat.

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
47	19	40,4	2	4,3	26	55,3
Ergebnis:	positiv 44,7 %				negativ 55,3 %	

α) Dringend verdächtige Fälle:

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
22	9	40,9	1	4,5	12	54,6
Ergebnis:	positiv 45,4 %				negativ 54,6 %	

β) Weniger dringend verdächtig:

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
25	10	40	1	4	14	56
Ergebnis:	positiv 44 %				negativ 56 %	

2. *Chirurgische Tuberkulosen.*
Untersucht wurden 20 Blutsera von 20 Patienten:

Bauchfelltuberkulosen	5	Hauttuberkulosen	2
Gelenktuberkulosen	3	Nierentuberkulosen	3
Knochentuberkulosen	4	Tuberkulöser Absceß	1
Hodentuberkulose	1	Wirbelkaries	1

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
20	9	45	3	15	8	40
Ergebnis:	positiv 60 %				negativ 40 %	

3. *Augentuberkulosen.*
Untersucht wurden: 27 Sera: 21 intraokuläre, 6 skrofulöse Formen.
α) Intraokuläre Formen:

Zahl der Untersuchungen	Stark positiv ++++ +++		Mittelstark u. schwach pos. ++ +		Zweifelhaft u. negativ + −	
	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%	Abs. Zahl	%
21	1	4,8	1	4,8	19	90,4
Ergebnis:	positiv 9,6 %				negativ 90,4 %	

β) Die 6 skrofulösen Formen waren sämtlich negativ.

Über die Technik der Flockungsreaktion ist wenig zu sagen. Die Herstellung des Extraktes sowie die weitere Ausführung ist außerordentlich einfach.

Zwecks Vergleichung und kritischer Beurteilung der einzelnen Methoden stellen wir die entsprechenden Werte in folgenden Tabellen einander gegenüber:

a) Sicher aktive Tuberkulose.

	pos.	neg.
Wassermann	73,2%	26,8%
Besredka	89,5%	10,5%
Sachs-Klopstock	82,9%	17,1%

b) Aktive Tuberkulose auszuschließen.

	pos.	neg.
Wassermann	27,0%	73,0%
Besredka	46,7%	53,3%
Sachs-Klopstock	35,1%	64,9%

c) Verdacht auf aktive Tuberkulose. (Zusammenfassung der dringend verdächtigen internen Fälle, der chirurgischen und der Augentuberkulosen.)

	pos.	neg.
Wassermann	57%	43%
Besredka	75%	25%
Sachs-Klopstock	35%	65%

Vergleichen wir unsere Resultate mit denen anderer Untersucher, so läßt sich in der Mehrzahl eine gute Übereinstimmung feststellen. So finden:

L. Rabinowitsch und ihre Mitarbeiter [17, 18]

Lungen-Tbc.	82%	positive Resultate mit dem Besredkaschen Antigen.
Chirurg. Tbc.	59%	
Lues	16%	
Anscheinend Gesunde	3,8%	

Kwasniewski und *Ciric*[19])

Lungen-Tbc.	82,7%	positive Resultate mit dem Besredkaschen Antigen.

Jakob und *Moeckel*[20])

Schwere Tbc.	87,0%	positive Resultate mit dem Wassermannschen Antigen.
Leichte Tbc.	80,2%	
Verdächtig auf Tbc. (nicht aktiv)	11,3%	
Kontrollfälle	16,4%	

Schlossberger, Hartoch usw.[22])

Aktive Tuberkulose	61,4%	positive Resultate mit dem Besredkaschen Antigen.
Negative Kontrollen	21,8%	
Aktive Tuberkulose	70,6%	positive Resultate mit dem Wassermannschen Antigen.
Negative Kontrollen	29,2%	

Kalcher und *Sonnenfeld*[23])

Einwandfreie aktive Tbc.	positiv	76	Untersuchungen mit dem Wassermannschen Antigen.
	negativ	89	
Inaktive Tbc.	positiv	7	
	negativ	30	
Negative Kontrollen	negativ	61	

Gaehtgens und *Göckel*[11]) haben mit dem Wassermannschen Antigen 205 Sera von Lungentuberkulosen untersucht. Von 198 Patienten, die nach ihren Angaben einen aktiven Prozeß aufwiesen, reagierten 49 stark pos. (++++), 17 mittelstark pos. (++), 11 schwach pos. (+), 2 zweifelhaft (±), 119 neg. Unter Berücksichtigung eingehender Vergleichungen von Ausfall der Reaktion einerseits, den klinischen und pathologisch-anatomischen Anzeichen andererseits, kommen *Gaehtgens* und *Göckel* zu dem Ergebnis, daß die Komplementbindungsreaktion mit dem Wassermannschen Antigen nur in den fortgeschrittenen Stadien der Lungentuberkulose häufiger positive Resultate liefere, während sie im Anfangsstadium der Erkrankung in der Regel versage.

Relativ günstige Resultate mit dem Wassermannschen Antigen erhielten *Janssen*[24]) (von 32 Fällen mit Lungentuberkulose 27 positive Resultate), ferner *Lange* und *Heuer*[25]), die zwar keine statistischen Angaben machen, aber zusammenfassend sagen, „daß die neue Reaktion bei positivem Ausfall der Tuberkulose spezifisch ist"; jedoch erscheint auch ihnen für eine zuverlässige klinische Verwertbarkeit eine Verbesserung der Reaktion notwendig.

Zusammenfassung:

Das Ergebnis unserer Untersuchungen, das in Übereinstimmung steht mit den Resultaten der meisten bisherigen Nachuntersucher, läßt sich dahin zusammenfassen:

1) Die Komplementbindungsreaktionen mit dem Wassermannschen und dem Besredkaschen Antigen fallen nur in einem größeren Teil sicherer Tuberkulosefälle positiv aus (73,2% bzw. 89,5%).

2) Die genannten Reaktionen fallen bei einer nicht geringen Zahl sicher nicht aktiv Tuberkulöser positiv aus (27% bzw. 46,7%).

3) Daher sind sie bei den zweifelhaften Fällen, bei denen allein sie von praktischer Bedeutung sein könnten, nicht entscheidend zu verwerten.

Literatur.

[1]) Ergebn. d. Hyg., Bakteriol., Immunitätsforsch. u. exp. Therapie (*Weichardt*) **6**. — [2]) Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 16 und 1923, Nr. 6. — Dtsch. Arch. f. klin. Med. 1922, Heft 3 und 4. — [3]) Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 51. — [4]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **58**, Heft 3. — [5]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **46**. — [6]) Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 17. — [7]) Fortschr. d. Med. 1922, Nr. 37 und 38. — [8]) Med. Klinik 1923, Nr. 21. — [9]) Zeitschr. f. Tuberkul. **39**, Heft 5. 1924. — [10]) Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 8. — [11]) Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **59**, Heft 1 und 2. — [12]) Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 49. — [13]) Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 10. — [14]) Ann. de l'inst. Pasteur **35**. 1921. — [15]) Ann. de l'inst. Pasteur 1921. — [16]) Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 41. — [17]) Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12. — [18]) Zeitschr. f. Tuberkul. **38**, Heft 6. — [19]) Med. Klin. 1923, Nr. 20. — [20]) Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 17. — [21]) Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 21. — [22]) Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 26. — [23]) Zeitschr. f. Tuberkul. **40**, Heft 6. — [24]) Zeitschr. f. Tuberkul. **38**, Heft 6. — [25]) Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 25. — [26]) Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 19.

Zur Kenntnis des Kohlenhydratstoffwechsels und der Insulinwirkung.

Von

Prof. Dr. **Alfred Gigon**, Basel.

(Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik, Basel.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 22. Juli 1924.)

I.

1. Wird bei der Resorption von Zucker aus dem Darm der gesamte Zucker mit dem Portalblut fortgeschafft, oder geht ein Teil mit dem Chylus durch den Ductus thoracicus?

Die Frage ist noch strittig, und auch in den Lehrbüchern und in der Literatur finden sich entgegengesetzte Annahmen. Die bekannteste Arbeit ist wohl die von *von Mering*, der im Jahre 1877 nach Traubenzucker-Darreichung am Hund keinen vermehrten Gehalt an Dextrose im Chylus nachweisen konnte. Andererseits sah *Ginsberg* nach Zufuhr von Zucker in den Darm den Zuckergehalt des Chylus ansteigen und *Lépine* nach Unterbindung des Ductus thoracicus das Auftreten einer Hyperglykämie.

Dank der wertvollen Hilfe von Prof. *Hotz*, Direktor der hiesigen Chirurgischen Klinik, dem ich meinen herzlichen Dank ausspreche, konnte ich folgenden Versuch anstellen:

Einer erwachsenen gesunden Ziege von 29 kg Gewicht wurde am 21. IX. 1922 der Ductus thoracicus freigelegt und ein Dauerkatheter eingeführt, der vorne am Halse mündete. Das Tier überstand die Operation sehr gut. Am Hals der Ziege wurde eine kleine Flasche befestigt, in welche der Katheter mündete. Da kein Versuchskäfig zur Verfügung stand, wurde das Tier in einem geräumigen Stall untergebracht. Die Ziege war etwas unruhig, so daß Gaze und Watte, in welche die Flasche eingebettet war, stets mit Chylusflüssigkeit und wenig Wundsekret durchnäßt waren. Es war daher nicht möglich, die produzierte Chylusmenge zu bestimmen. Maximal wurden in 24 Stunden ca. 100 ccm gewonnen. Es ist daher anzunehmen, daß der Chylus nicht vollständig nach außen entleert wurde, sondern daß ein Teil im Körper zurückblieb (Anastomosen).

Die Ziege erhielt als Futter: Heu, Milch und Wasser, ferner täglich 50—100 g Traubenzucker. Das Tier war stets munter, fraß ziemlich reichlich. Die Zuckerbestimmungen im Blut und in der Fistelflüssigkeit wurden alle nach *J. Bang* ausgeführt, 3 Bestimmungen im Chylus nach *Bertrand* gaben ähnliche Werte.

Das Tier erhielt vom 22. IX. 1922 an mittels Magensonde täglich 50 g Traubenzucker in 200 ccm Wasser.

22. IX. 1922. Das Tier hatte Heu gefressen, jedoch keinen Zucker erhalten. Die Wunde ist nicht vollständig geschlossen und sezerniert leicht gelbliches Sekret.

Blutzuckerwert nüchtern 0,121%.
15 Uhr 20 Min. 50 g Traubenzucker in 200 ccm Wasser per Sonde eingeführt.
15 „ 20 Min. Blutzuckerwert 0,123%,
15 „ 50 „ „ 0,164%,
16 „ 40 „ „ 0,160%.

Aus der Ductusfistel können 2 Proben gewonnen werden:
17 Uhr 05 Min. Blutzuckerwert 0,149%.
17 „ 22 „ „ 0,142%.
23. IX. 1922.
9 Uhr 50 Min. Blutzuckerwert nüchtern 0,122%.

Chylus aus der Fistel direkt entnommen:
9 Uhr 20 Min. 0,074%
9 „ 30 „ 0,072%
9 „ 55 „ 50 g Traubenzucker per os
10 Min. später Blutzuckerwert 0,124%
20 Min. später Blutzuckerwert 0,172%
4 St. nach Einnahme Chylus 0,138%
5 St. nach Einnahme Chylus . . . . . 0,121%.
24. IX. 1922.

Nüchtern $8^1/_2$ Uhr morgens in der Flasche hatte sich 22 ccm ziemlich klare Flüssigkeit gesammelt, eine Doppelanalyse nach *Bertrand* ergab: 0,073%, 0,078% Zucker; die aus der Fistel direkt gewonnene Probe ergab 0,057%.

10 Uhr morgens 50 g Traubenzucker, dann Heu, Milch.
16 Uhr eine Probe aus der Fistel ergab 0,063% Zucker.
25. IX. 1922.
Früh Heufütterung.
9 Uhr 40 Min. 50 g Traubenzucker,
10 „ 05 „ Analysen nach *Bang*: 0,137%, 0,139%, 0,134%. Blutzucker.
26. IX. 1922.
9 Uhr vorm.: 50 g Dextrose, dann Heu,
13 „ 00 Min. aus der Flasche: 0,143%, 0,145%, 0,144%
Blutzucker: 0,129%.
27. IX. 1922.

Seit dem 25. ist morgens früh beim nüchternen Tier keine Flüssigkeit mehr in der Flasche; aus dem Drain läßt sich nichts gewinnen; 3Stunden nach der Zuckerfütterung ca. 17 ccm Flüssigkeit in der Flasche:
0,140%, 0,139% Zuckergehalt (*lymphagoge Wirkung des Zuckers*).
28. IX. 1922.
In der Flasche $3^1/_2$ St. nach der Zuckerfütterung 0,137%, 0,139% Zuckergehalt.
29. IX. 1922.
Aus dem Drain fließt nichts mehr.
30. IX. Der Drain wird entfernt, die Wunde heilt per primam.
Gewicht: 29,2 kg. Das Tier bekommt von heute an täglich 100g Dextrose in 300 ccm Wasser und trinkt die Zuckerlösung sofort.

Die weiteren Resultate dieses Traubenzuckerversuchs sind anderweitig publiziert. (Zeitschr. f. exp. Med. u. Path. 1924.)

Aus diesen Versuchen geht unzweideutig hervor, daß der Zuckergehalt des Chylus von der Nahrung beeinflußt wird. Nach Traubenzuckerdarreichung findet ein Teil des Zuckers seinen Weg durch den Ductus thoracicus, und zwar findet man im Chylus Zuckerwerte, die ebenso hoch sind wie diejenigen im Blut.

2. Wird unmittelbar nach Zuckerfütterung Zucker in der Leber retiniert bzw. umgewandelt?

Zur Lösung dieser Frage habe ich folgende Versuche angestellt, bei welchen mir ebenfalls Prof. *Hotz* behilflich war.

a) 3. X. 1922.

Hund in Morphium-Äthernarkose nach 10stündigem Fasten operiert.

Das Abdomen wird eröffnet und mittels einer Spritze Blut aus der V. portarum bzw. hepatica sowie Chylus aus Cisterna chyli aufgesaugt. Die Zuckerbestimmungen nach *J. Bang* wurden gleich nach der Entnahme ausgeführt.

10 Min. nach der Eröffnung der Bauchhöhle enthält das Blut der V. portarum unmittelbar vor Eintritt in die Leber 0,178% Zucker,
nach 15 Min. in der V. hepatica . . 0,188% Zucker.

Jetzt wird 50 ccm einer 50proz. Traubenzuckerlösung in das oberste Jejunum injiziert:

10 Min. nach der Injektion: Vena portarum 0,235%, 0,233% Zucker,
15 „ „ „ „ Vena hepatica 0,245% Zucker,
19 „ „ „ „ Chylus aus C. chyli 0,239%, 0,231% Zucker.

1/2 St. nach der Injektion der Zuckerlösung in den Darm wird Darminhalt aus dem obersten Jejunum aufgesaugt, derselbe enthielt nur noch 0,923% Zucker.

b) 31. X. 1922.

Hund in Narkose wie oben mit der gleichen Versuchsanordnung.

Nüchtern. 16 Uhr 40 Min. V. portarum 0,127%, 0,126% Zucker,
16 „ 50 „ V. hepatica 0,125%, 0,125% „
17 „ 00 „ Injektion in das oberste Jejunum von 50 ccm einer 50proz. Traubenzuckerlösung.
17 „ 10 „ Chylus aus Cysterna chyli 0,148% Zucker
17 „ 16 „ Blut aus V. portarum . . 0,149% „
17 „ 21 „ „ „ „ „ . . 0,148% „
17 „ 27 „ „ „ V. hepatica . . 0,155% „ n. *Bertrand*
17 „ 29 „ „ „ V. portarum. . 0,145% „
17 „ 35 „ Chylus aus Cysterna chyli 0,146% „

Diese beiden Versuche ergeben, daß nach Zuckerzufuhr keine wesentliche Differenz im Zuckergehalt der V. portae und der V. hepatica besteht. Ein Verlust bzw. eine Retention des Zuckers unter irgendeiner Form in der Leber findet offenbar in der ersten Zeit nach der Fütterung nicht statt. Die Versuche bestätigen ferner, die bei der Ziege gewonnenen Resultate, wonach der Chylus nach Zuckerdarreichung wesentlich zuckerreicher wird.

Es seien ferner noch folgende Versuche an eben verendeten Tieren mitgeteilt:

24. X. 1922: Hund mit gewöhnlichem Futter ohne Zucker in Äthernarkose getötet: sofort nach dem Tode:

Vena portarum . . . 0,132% Zucker,
Vena hepatica . . . 0,137% „

Kaninchen fastet seit 28. VIII. 1922.

31. VIII. Das Tier erhält Morphium und wird aufgespannt.

Blut aus der Ohrvene 0,12% Zucker,
Vena hepatica . . . 0,12% „
6 Min. später V. portarum . . . 0,18% „

Aus diesen Versuchen geht mit großer Wahrscheinlichkeit hervor, daß in der ersten Periode nach der Resorption des Zuckers aus dem Verdauungskanal ein Teil des resorbierten Zuckers mit dem Chylus weitertransportiert wird, also mit Umgehung der Leber, der Rest desselben via Vena portarum zwar in die Leber gelangt, dieses Organ jedoch durchfließt und sich unvermindert in die Venae hepaticae wiederfindet.

Ältere Versuche (*Külz*, *Baum*, *Praussnitz*) haben den Nachweis erbracht, daß die Glykogenbildung in der Leber erst 3—6 Stunden nach Genuß des Zuckers beginnt, also zu einer Zeit, wo der ganze Zucker den Verdauungstraktus verlassen hat und die sog. alimentäre Hyperglykämie schon abgeklungen ist. Diese Glykogenbildung dauert stundenlang. Bei einer K. H. reichen Kost tritt nach *Külz* das Maximum der Glykogenproduktion in der 16. Stunde post coenam ein. Erst nachdem der Zucker eine Zeitlang im Körper gekreist hat, wird er in der Leber allmählich als Glykogen deponiert.

Beachtenswert ist der Umstand, daß umgekehrt in der Periode stärkster Glykogenbildung eine Hyperglykämie, d. h. ein Überschuß an freiem Zucker im Blut nicht mehr nachweisbar ist.

Es erscheint mir wenig wahrscheinlich, daß diese Tatsache durch eine unmittelbar auf die Zuckerzufuhr folgende Unfähigkeit der Leber, den Zucker zu verwerten, zu erklären ist, sondern es liegt der ja auch teleologisch viel leichter verständliche Gedanke nahe, daß die Deponierung eines Reservestoffes in der Leber erst dann erfolgt, nachdem der zugeführte Nährstoff allen Organen des Körpers zugänglich gewesen bzw. angeboten worden ist, daß also die Reserven erst angelegt werden, wenn der Körper seinen Bedarf befriedigt hat. Daraus folgt aber mit großer Wahrscheinlichkeit, daß der Zucker in einer gebundenen bzw. veränderten Form im Blute kreist, und daß die Leber aus diesem gebundenen oder verändertem Zucker nicht ohne weiteres Glykogen zu bilden imstande ist.

Ohne mich auf eine Diskussion der Frage einzulassen, inwieweit der im zirkulierenden Blut vorhandene Zucker als freier oder gebundener bezeichnet werden muß, möchte ich doch noch folgende schon bekannte Tatsache hervorheben, die ebenfalls zeigt, daß rein funktionell betrachtet ein Teil des unmittelbar nach Nahrungsaufnahme im Blut vorhandenen

Zuckers nicht sofort von der Leber verarbeitet werden kann. Ca. 5—10 Min. nach dem Genuß von Traubenzucker kann man im Blut der Fingerbeere der Versuchsperson eine Hyperglykämie nachweisen. Diese Hyperglykämie kann, wie *Baudouin*, *Rouillard* u. a. bereits nachgewiesen haben, ziemlich beträchtlich sein, z. B. bis 0,15% und mehr betragen und längere Zeit andauern (1 Stunde und mehr bei großer Zufuhr). Diese Hyperglykämie ist wahrscheinlich, wenigstens zum Teil durch den resorbierten Nahrungszucker bedingt, der via Chylus, aber auch via Vena portarum-Leber-Ven. hepatica in den großen Kreislauf gelangt. Wir haben keinen Anhaltspunkt für die Annahme, daß dieser unmittelbar nach Dextrosezufuhr im Blut vorhandene Zucker aus gespaltenem Leber-Glykogen stammt.

Im Einklang mit der obigen Annahme, daß die Leber den freien Nahrungszucker, den ihr das Portalblut zuführt, unbeeinflußt läßt, steht die Tatsache, daß Tiere, bei denen die Leber ausgeschaltet ist, sei es durch Anlegung einer *Eck*schen Fistel, sei es durch Exstirpation des Organs oder bei Vögeln durch Unterbindung der V. portarum, eine verminderte Assimilationsfähigkeit gegenüber Traubenzucker unmittelbar nicht aufweisen (*Minkowski*, *Fischler*, *Wehrle* u. a.)

Zugunsten meiner Annahme, daß die Leber erst spät für die Verarbeitung des Nahrungszuckers in Frage kommt, erwähne ich noch die Beobachtung *Christoffels*. Bei einem leberkranken Kaninchen erzeugte eine intravenöse Glucoseinjektion erst 48 Stunden nach derselben Glykosurie. *Thannhauser* und *Pfitzer*[1]) fanden nach intravenösen Zuckerinjektionen bei Leberkranken eine stark verzögerte Hyperglykämie.

3. Dauert die Nahrungshyperglykämie ebenso lange an wie die Resorption des Zuckers aus dem Verdauungskanal?

Obwohl meines Wissens keine diesbezügliche Untersuchung in der Literatur vorliegt, scheint es eine allgemeine Annahme zu sein, daß die Hyperglykämie nach Zuckerzufuhr mit der Resorption des Zuckers aus dem Verdauungskanal annähernd parallel verläuft. In der Tat ist die Hyperglykämie im großen ganzen stärker und von längerer Dauer bei Zufuhr starker Dosen als bei Zufuhr kleiner. Aber schon diese Beziehungen sind keineswegs quantitativ. Beim gleichen gesunden Individuum braucht die Hyperglykämie z. B. nach Darreichung von 50 g Traubenzucker keine größeren Werte aufzuweisen als nach 30 g Traubenzucker. Die Dauer derselben zeigt ebenfalls Abweichungen von der oben erwähnten Parallelität. Auch die Tatsache, daß der Grad der Hyperglykämie vom Ernährungszustand und von der Muskeltätigkeit des Individuums abhängt, spricht dafür, daß derselbe keine streng quantitativen Beziehungen zur Menge des resorbierten Zuckers besitzt.

[1]) *Thannhauser* und *Pfitzer*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 39, S. 2155.

Bei Diabetikern kann von einem Parallelismus zwischen Nahrungshyperglykämie und Menge der Zuckerzufuhr überhaupt nicht mehr die Rede sein.

Wertvoll erschien mir die Feststellung, ob wenigstens die Dauer der maximalen Hyperglykämie mit der Verweildauer des Zuckers im Verdauungstraktus übereinstimmt.

Einem gesunden Kaninchen wird mittels der Sonde morgens 10 Uhr 36 ccm einer 50 proz. wässerigen Traubenzuckerlösung eingegeben.

Blutzuckerbestimmungen nach *Bang* ergeben:

10 Uhr 30 Min. 0,17%
11 „ 00 „ 0,18%
12 „ 00 „ . . . . 0,16%.

Um 12 Uhr 15 Min. wird das Tier durch Verbluten aus der Carotis getötet, im Carotisblut fand sich nach *Bertrand* 0,143% Zucker.

Sofort nach dem Tode werden der Mageninhalt und der Inhalt des oberen Darmteiles getrennt, mit je 100 ccm heißem Wasser gespült. Im Filtrat der Magenflüssigkeit fand sich noch 1,5% Zucker, im Filtrat des Darminhaltes 0,7% Zucker.

Der Blutzucker hatte also sein Maximum erreicht, bevor der ganze Zucker den Magendarmtraktus verlassen hatte.

Dieser einfache Versuch, dessen Resultate ich in einem zweiten Versuch bestätigen konnte, beweist, daß für den Blutzuckergehalt nicht nur die Resorption aus dem Darm in Betracht kommt, sondern, daß der Organismus als solcher sofort mit seinen regulierenden Kräften einsetzt, daß also Resorptionskurve und Blutzuckerkurve nicht parallel gehen. Ähnliche Gedankengänge sind ja auch geeignet, den Diabetes verständlich zu machen.

Die Inkongruenz der beiden obigen Kurven sagt aus, daß wir aus dem Verhalten des Blutzuckers keine quantitativen Angaben über die Zuckerresorption machen können, und ebenso geht auch der Glykogengehalt der Leber mit der Resorptionskurve des Zuckers nicht entfernt parallel.

Dabei möchte ich darauf hinweisen, daß der Glykogenvorrat des Organismus überhaupt nicht sehr hoch anzuschlagen ist. Untersuchungen von *Laufberger* haben z. B. ergeben, daß ein Kaninchen von 2 kg nach 24stündigem Fasten höchstens 2—3 g Leberglykogen enthält. Ein normales Kaninchen verbraucht 2,5 Cal. pro Stunde und kg Gewicht. Es würde also seinen gesamten Glykogenvorrat in etwa 2 Stunden verbraucht haben. Die Menge des Blutzuckers würde innerhalb 5 Min. verbraucht sein. Man sieht aus diesen Zahlen wiederum, daß die Kohlenhydrate für die Deponierung von Energierstoffen nicht entfernt die Rolle spielen wie das Fett.

4. Über die alimentäre Beeinflussung des Blutzuckers.

In den letzten Jahren sind zahlreiche Versuche über die sog. alimentäre Hyperglykämie gemacht worden. Ich beschränke mich darauf

einige meiner eigenen Untersuchungen mittzuteilen, die mit Nahrungsstoffen angestellt sind, über deren Wirkung die Ansichten auseinander gehen.

Sämtliche Autoren finden übereinstimmend, daß größere wie auch kleinere Dosen von Traubenzucker eine Hyperglykämie beim Gesunden wie beim Zuckerkranken verursachen.

Eigene Versuche ergaben mir, daß bei Diabetikern schon die Zufuhr von 25—30 g Brot sehr oft eine deutliche vorübergehende Hyperglykämie verursacht. Dieselbe beginnt meistens bereits ca. 10 Minuten nach Schluß der Brotmahlzeit und ist gewöhnlich 30 Min. später, manchmal früher schon vollständig abgeklungen. Die Größe der Hyperglykämie geht aus folgenden Beispielen hervor:

Frau J., mittelschwerer Diabetes:			
3. III. 1922.	8 Uhr 30 Min.	nüchtern	0,188
	8 „ 50 „	25 g Brot	
	9 „ 05 „	. . . . .	0,200
	9 „ 11 „	. . . . .	0,200
Herr H., mittelschwerer Diabetes:			
29. XI. 1922.	6 Uhr 49 Min.	nüchtern	0,123
	7 „ 00 „	50 g Brot	0,125
	7 „ 12 „	. . . . .	0,148
	7 „ 23 „	. . . . .	0,148
	12 „ 30 „	. . . . .	0,126

Auch *Casein*, nüchtern in Dosen von 25—50 g genossen, erzeugt oft, wenn auch nicht immer, eine Hyperglykämie.

Frau J., mittelschwerer Diabetes:			
23. III. 1922.	9 Uhr 10 Min.	nüchtern	0,123
	9 „ 20 „	15 g Casein	
	9 „ 35 „	. . . . .	0,150
	11 „ 30 „	. . . . .	0,122
Frl. Schw., mittelschwerer Diabetes:			
27. III. 1923.	10 Uhr 15 Min.	nüchtern	0,117
	10 „ 40 „	20 g Casein	
	11 „ 00 „	. . . . .	0,155
	11 „ 15 „	. . . . .	0,130
	11 „ 28 „	. . . . .	0,119

Umgekehrt scheinen Alkohol und Olivenöl in der Mehrzahl der Fälle eine Hypoglykämie zu verursachen. Wir haben also einen Einfluß auf den Blutzucker auch durch Zufuhr von Nichtkohlenhydraten

Herr A. A. gesund:			
12. III.	18 Uhr 20 Min.	seit 12 Uhr nichts gegessen	0,110%
	18 „ 25 „	2 Eßlöffel Alkohol 95 proz. mit Wasser . .	
	18 „ 35 „	. . . . .	0,060%
	18 „ 51 „	. . . . .	0,065%

16. III.	17 Uhr 00 Min.	seit 12 Uhr nichts eingenommen	0,101%
	17 „ 06 „	2 Eßlöffel Alkohol	
	17 „ 13 „	. . . . .	0,092%
	17 „ 30 „	. . . . .	0,075%
	17 „ 59 „	. . . . .	0,100%
I. IV.	10 „ 25 „	seit vorigen Abend nichts gegessen . . .	0,100%
	10 „ 30 „	50 g Olivenöl	
	10 „ 41 „	. . . . .	0,088%
	10 „ 55 „	. . . . .	0,092%
	11 „ 05 „	. . . . .	0,100%
	12 „ 00 „	. . . . .	0,100%

Frau F., mittelschwerer Diabetes:

26. IV.	8 Uhr 20 Min.	nüchtern	0,119%
	8 „ 30 „	50 g Olivenöl	
	8 „ 50 „	. . . . .	0,082%
	9 „ 00 „	. . . . .	0,122%

Frl. Schw., mittelschwerer Diabetes:

26. IV.	10 Uhr 00 Min.	nüchtern	0,119%
	10 „ 05 „	15 ccm 95 proz. Alkohol in Wasser .	
	10 „ 25 „	. . . . .	0,108%
	10 „ 38 „	. . . . .	0,106%

Wie bei Zucker selbst geht auch bei Genuß von Brot, Casein, Öl oder Alkohol die Wirkungsweise auf den Blutzucker keineswegs mit der Resorptionsdauer dieser Substanzen parallel. Die Hyper- bzw. Hypoglykämie ist meist schon abgeklungen, bevor die Nahrung den Verdauungstraktus vollständig verlassen hat.

Diese Resultate scheinen mir insofern wichtig, als sie meine Vermutung bestätigen, daß der Blutzucker keineswegs einen eindeutigen ausschließlichen Maßstab des reinen Kohlenhydratstoffwechsels gibt. Diese Feststellungen sind auch von klinischer Bedeutung, insofern die schädliche Wirkung von Brot- und Caseinzufuhr in der Tat bei Zuckerkranken nach Abklingen der Hyperglykämie nicht erledigt ist. Ich darf hier an die früheren Versuche von *Falta* und von *Falta* und *Gigon* erinnern. Zufuhr von Casein verursacht z. B. bei gewissen Diabetikern eine Mehrausscheidung von Zucker, die stundenlang anhält.

5. Glykämie und Gaswechsel.

Da der resorbierte Nahrungszucker auffallend rasch im Organismus verschwindet, so wurde vielfach angenommen, daß derselbe sehr schnell im Körper verbrennt. Die Tatsache aber, daß eine manchmal recht erhebliche Glykogenbildung 4 bis 6 Stunden nach Zuckerdarreichung einsetzt, spricht dagegen, daß eine ausgedehnte Zuckerverbrennung stattgefunden hat.

Einen ziemlich zuverlässigen Maßstab der Zuckerverbrennung stellt die Größe des Gaswechsels dar. Nach früheren Untersuchungen, na-

mentlich von *Johansson* und *Magnus-Levy*, die ich bestätigen konnte, wird nach Zuckerzufuhr überhaupt nur ein minimaler Bruchteil des Nahrungszuckers unmittelbar in die Verbrennungsprozesse einbezogen[1]). Interessant ist der Vergleich zwischen Glykämiekurven und Gaswechselveränderungen nach Zuckerzufuhr.

Abb. 1 illustriert den Verlauf der Hyperglykämie und die Steigerung der CO_2-Ausscheidung beim Erwachsenen im nüchternen Zustande (12 Stunden nach Nahrungsaufnahme) bei vorsätzlicher Muskelruhe nach Zufuhr von 50 g Glucose. Der Blutzuckerwert ist schon zur Norm zurückgekehrt, bevor die CO_2-Ausscheidung ihr Maximum erreichte.

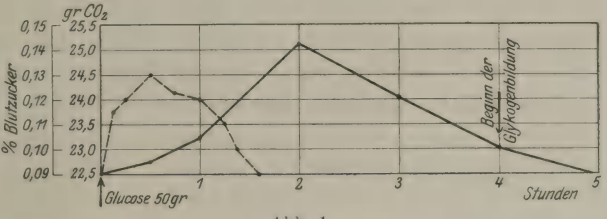


Abb. 1.

Wird der Traubenzucker nach 24stündigem Fasten, d. h. im Hungerzustande, verabreicht, so steigt der Blutzucker auf höhere Werte als im Versuch beim nüchternen Individuum. Der Gaswechsel zeigt aber ein umgekehrtes Verhalten. Die Zuckerzufuhr verursacht nach längerem Fasten keine merkliche Steigerung des Gaswechsels.

Der schwere Diabetiker verhält sich nach Zuckerzufuhr ungefähr wie der hungernde Organismus: relativ starke Hyperglykämie, geringe oder keine Gaswechselsteigerung (*Johansson*).

Beim gesunden nüchternen Individuum steigt die CO_2-Ausscheidung ziemlich proportional mit der Zuckerzufuhr. Dies ist bei den Blutzuckerwerten nicht der Fall.

Schließlich hat *Johansson* ziemlich sicher nachgewiesen, daß man eine Grenze der maximalen CO_2-Ausscheidung pro Stunde bei 80—100 g Dextrose findet. Eine Glykämiegrenze scheint praktisch nicht zu existieren, und wenn sie vorhanden ist, so ist es für eine Zuckerzufuhr, die viel höher ist als 100 g.

Im Kapitel 3 ist bewiesen worden, daß ein Parallelismus zwischen Blutzuckerkurve und Resorptionskurve nicht besteht. Die Gaswechselveränderungen gehen aber, wie schon *Johansson* nachwies, mit der Resorption aus dem Verdauungstraktus ziemlich parallel.

Aus diesen Tatsachen geht hervor, daß intime Beziehungen zwischen den Schwankungen des Blutzuckers und den Gaswechselveränderungen,

[1]) *Gigon*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **141**, 1. 1911; daselbst Literaturangaben.

zum mindesten scheinbar, nicht vorhanden sind. Sicher ist es m. E., daß der Gaswechsel vom Blutzucker nicht reguliert oder beeinflußt wird. Es muß aber angenommen werden, daß gewisse Vorgänge im Körper zugleich auf den Blutzucker wie auf die CO_2-Ausscheidung wirken.

Man hat das Verhalten des Gaswechsels mit dem Glykogenvorrat des Organismus in Beziehung gebracht. Im Hungerzustande soll der Nahrungszucker sofort und beinahe quantitativ zu Glykogen umgewandelt werden. Dieser Gedanke ist insofern richtig, als letzten Endes mehr Glykogen vom hungernden Organismus gespeichert werden kann als von einem noch relativ glykogenreichen Organismus. Die Glykogenbildung setzt zu einer Zeit ein, zu welcher die Gaswechselveränderungen schon zurückgehen. Den Glykogenvorrat des Organismus als die aktive Ursache der Differenz im Gaswechsel nach Zuckerzufuhr im Hunger- und im Nüchternzustande zu betrachten, ist nicht denkbar. Aus schon erwähnten Gründen, ist es sehr wahrscheinlich, daß die Leber aus freiem Traubenzucker kein Glykogen bilden kann.

Man wird den Unterschied im Gaswechsel besser erklären können, wenn man an den Fettstoffwechsel denkt. Letzteres ist im Hunger zweifellos reger als im nüchternen Zustande. Nun wissen wir, daß intime Beziehungen bestehen müssen zwischen Fettstoffwechsel und Glykogenbildung in der Leber.

Ohne diesen Gedanken vorläufig weiter zu verfolgen, möchte ich annehmen, daß eine regulierende Ursache des Gaswechsels nach Zuckerzufuhr in einer Substanz zu suchen ist, die mit dem Fettstoffwechsel in unmittelbarer Beziehung steht bzw. zu demselben gehört. Die Glucose muß sich mit diesem Körper verbinden, um nachher in Glykogen umgewandelt werden zu können.

Zugunsten dieser Annahme seien kurz folgende Tatsachen erwähnt. *Embden* und Mitarbeiter haben nachgewiesen, daß in der Leber abgelagertes Glykogen die Ketonkörperbildung hemmt. Bei Leberdurchblutungsversuchen übt aber Zusatz von Glucose zum Durchblutungsblute keinen hemmenden Einfluß auf die Ketonkörperproduktion.

Hunde, die 8—10 Tage gehungert haben, reagieren auf Adrenalininjektion nicht mehr mit Glykosurie (*Blum*). Werden sie dann mit Öl gefüttert, so tritt nach Adrenalin die Glykosurie wieder ein. Dieser Befund von *Blum* wurde von *Eppinger*, *Falta*, *Rudinger* und von *Raubitzscheck* bestätigt[1]).

[1]) Für die Literaturangaben sei auf das ausführliche Referat von *Geelmuyden*, Die Neubildung von Kohlenhydraten im Tierkörper in *Asher-Spiro*, Ergebn. d. Physiol. **21**; 1923 hingewiesen.

II.

Hyperglykämie und Beriberifrage.

Wird ein Kaninchen mit überreichlich viel Traubenzucker bzw. Fruchtzucker nebst Kleie und Wasser gefüttert, so entsteht eine Hyperglykämie, und das Tier geht ohne wesentliche Zuckerausscheidung unter Abmagerung zugrunde. Die Leber und die Muskulatur eines solchen mit Zucker gemästeten Tieres ist sozusagen glykogenfrei[1]). Die Dosis von 40—50 g Traubenzucker oder von 20—30 g Lävulose, die meine Tiere bekamen, war zweifellos größer als die physiologische Assimilationsgrenze unter den gegebenen Ernährungsbedingungen.

Wird einem solchen Tier Insulin eingespritzt, so ist es weniger widerstandsfähig gegenüber dem Insulin als ein gesundes Tier. Eine Traubenzuckerinjektion, die ein gesundes Kaninchen vom Insulintod retten würde, rettet ein solches Tier nicht.

Ein anderes Krankheitsbild, das auch mit Hyperglykämie und Glykogenarmut einhergeht, ist die experimentelle Beriberi der Hühner und Tauben. *C. Funk* und *Schönborn* haben gezeigt, daß bei der Taubenberiberi der Blutzuckergehalt ansteigt und das Glykogen in der Leber bedeutend erniedrigt wird. Diese Erkrankung wird als eine Avitaminose bezeichnet. Wird in der Tat einer „gelähmten" Taube Hefe oder Leberextrakt injiziert, so verschwinden die Lähmungserscheinungen: das Tier erscheint vollkommen gesund, aber von einer Heilung kann keine Rede sein. Es gelingt nicht, durch noch so viele Injektionen von Vitaminsubstanz das Tier zu retten, vorausgesetzt, daß das Futter weiter aus Reis und Salzen allein besteht. Solche Versuche habe ich wiederholt mit Hefe und Leberextrakt gemacht, stets mit demselben Resultat. Man kann die Tiere 8—14 Tage länger am Leben erhalten, sie sterben aber unfehlbar, obwohl sie bis zum letzten Tage Reis fressen oder Reis in den Kropf bekommen. Die Todesursache ist also hier weder eine reine Avitaminose noch ein allgemeines Verhungern.

Versuchsbeispiel[2]):

Taube 32.

16. XI. 1923 Beginn des Versuches. Gewicht 306 g.

Das Tier bekommt vom Beginn des Versuchs an, Reis plus Salzgemisch und Wasser. Das Tier ist in einem geräumigen Käfig.

15. XII. Die Taube zeigt die typischen Beriberisymptome.

10 Uhr 40 Min. 0,5 ccm eiweißfreies Leberextrakt intramuskulär. Nach $^1/_2$ Stde. steht die Taube zeitweise auf den Füßen, sinkt dann aber bald wieder auf den Boden.

11 Uhr 20 Min. 0,5 ccm Leberextrakt.

14 Uhr. Die Taube scheint vollkommen gesund, frißt wieder Reis.

---

[1]) *Gigon*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **40**, 1. 1924.

[2]) Weitere zahlreiche Versuche mit Organextrakten habe ich von *Studer* ausführen lassen; dieselben werden nächstens erscheinen.

16. XII. Das Tier ist munter, hüpft umher, frißt Reis. Injektion von 0,5 ccm Leberextrakt.

17. XII. Gleich wie gestern, 0,5 ccm Leberextrakt.

22. XII. Taube sieht gesund aus, frißt viel Reis; Injektion von 1,0 ccm Leberextrakt.

27. XII. Seit gestern ist das Tier wieder krank, zeigt heute wieder deutliche Beriberisymptome. — Injektion von 1 ccm Leberextrakt. 4 Stdn. nachher ist das Tier wieder munter, fliegt einige Male herum und frißt.

28. XII. Gesundes Aussehen.

29. XII. Die Taube ist ruhiger geworden, steht nicht auf den Füßen. 1 ccm Leberextrakt. Nach 1 Stde. erscheint das Tier wieder munter.

31. XII. Das Tier erscheint fast vollkommen gelähmt, keine Krämpfe.

9 Uhr. 1 ccm Leberextrakt.

10 Uhr 30 Min. Da keine Besserung des Zustandes nachweisbar ist, erhält die Taube noch 0,5 ccm Leberextrakt. Die Lähmungserscheinungen bessern sich nicht, und das Tier stirbt in der folgenden Nacht. Gewicht 200 g.

Die Taube hat bis 21. XII. täglich Reis gefressen. Der Kropf enthält noch reichlich Reiskörner.

Um die Wirkung des Leberextraktes allein zu prüfen, habe ich gesunde Tauben bei normalem Futter mit Leberextrakt behandelt. Eine Taube hat 6 Wochen lang jeden 2. Tag 0,5 ccm eiweißfreies Leberextrakt in die Brustmuskulatur injiziert bekommen und ist dabei scheinbar gesund geblieben. In der 8. Woche traten dann Krankheitserscheinungen auf: Unvermögen zu fliegen, geringere Freßlust. Es besteht natürlich kein Zweifel, daß das Leberextrakt, längere Zeit dargereicht, Schädigungen im Organismus verursacht, die bei genügender Dosierung des Präparates zu Tode führen. Man könnte die Möglichkeit diskutieren, ob die Beriberitaube gegenüber einem solchen Extrakt empfindlicher ist als ein gesundes Tier. Diese Annahme erscheint mir nicht wahrscheinlich. Theoretisch ist es sogar plausibler, anzunehmen, daß ein Beriberitier das Leberextrakt besser verträgt als das gesunde. Einen Vergleich finden wir in der Insulinwirkung; ein zuckerkranker Organismus verträgt zweifellos größere Insulinmengen als ein gesunder Körper (siehe Kapitel III). Der Tod der Taube im oben geschilderten Versuche ist also kaum durch eine Leberextraktvergiftung anzunehmen.

Meine Versuche mit übermäßiger Zufuhr von Traubenzucker (Kaninchen, Ziege) scheinen mir den Beweis zu erbringen, daß eine direkte Schädigung des Organismus durch überreichliche Kohlenhydratdarreichung stattfindet. Die Calorien- und die Vitaminzufuhr war bei meinen Versuchstieren mehr als genügend, es bestand aber ein Mißverhältnis in der Größe der verschiedenen Stoffe der Nahrung: zuviel Kohlenhydrate und im Verhältnis zu ihnen zu wenig Eiweiß und zu wenig Fett. Die Polyneuritis gallinarum braucht daher keine reine Avitaminose zu sein, sie kann auch ein kombiniertes Krankheitsbild darstellen, das neben der Avitaminose durch die einseitige Kohlenhydrat-

fütterung verursacht wird. Tauben in den ersten Tagen der Reiskost fressen sehr gerne und auffallend viel Reis.

Versuche aus der Literatur bestätigen meine Auffassung. Tauben z. B., die mit 5 g Reis gefüttert wurden, leben bedeutend länger als solche, die 20 g Reis täglich erhielten (*Funk*[1])].

Einseitige Überfütterung mit anderen Nahrungsstoffen (Öl, Eiweiß) ist ebenfalls schädlich, führt aber, wie ich am anderen Ort publizieren werde, zu anderen Krankheitserscheinungen als einseitige Überfütterung mit Zucker oder mit Reis.

Vermutlich ist die Beriberi des Menschen ebenfalls keine reine Avitaminose. Bis 1882 hat bekanntlich die japanische Marine eine sehr einseitige Reiskost erhalten und wurde auch durch die Beriberi-Erkrankung sehr stark heimgesucht.

Takaki gelang es 1882, die Reiskost durch eine *gemischte* Kost mit Fleisch, Obst und Gemüse ersetzen zu lassen. Die Zahl der Beriberifälle ist dadurch sehr stark und rasch gesunken. Interessant ist dabei, daß das durchschnittliche Körpergewicht der Soldaten nach gemischter Kost zunahm, obwohl die Gesamtcalorienzufuhr bei der Reiskost wesentlich größer war.

Die Versuche mit übermäßiger Traubenzuckerzufuhr und mit einseitiger Reisfütterung lassen sich auf Störungen übertragen, die man bei Kranken nicht sehr selten trifft. Kohlenhydratreiche Kost, Mehl, Breie ist die klassische Schonungsdiät Verdauungskranker. Der Patient ist z. B. mit einer Schleim-Breidiät von seinen Beschwerden oft rasch befreit. Nach einiger Zeit versucht er Fleisch zu nehmen. Es bekommt ihm aber nicht; nun fängt er wieder mit der Mehlkost an und setzt sie oft ohne Kontrolle des Arztes Monate durch fort. Er fühlt sich zuerst wohl dabei, nimmt nicht selten zu. Aber nach einem Jahr z. B. wird diese Diät scheinbar nicht mehr gut vertragen, es tritt Abmagerung, Muskelschwäche ein, trotz genügender Calorienzufuhr. Es sind dies Folgen der langdauernden einseitigen Ernährung und keineswegs nur reiner Vitaminmangel. Eine Besserung dieses Zustandes geht in diesen Fällen nur langsam vor sich. Ein ca. 50jähriger Magenpatient, der $1^1/_2$ Jahre lang Kuren bei Ärzten durchmachte, die ihm ausschließlich Getreidemehle vorschrieben, brauchte noch weitere $1^1/_2$ Jahre, um sich an die normale Kost wieder zu gewöhnen und total arbeitsfähig zu werden. Arzt und Verdauungskranke müssen wissen, daß, wenn die Beschwerden mit Breikost behoben sind, die Heilung noch lange nicht erreicht ist. Letztere ist nur dann anzunehmen, wenn der ehemalige Kranke eine Kost mit Gemüse und Fleisch wieder vertragen kann. Diese Gewöhnung des Magentraktus geht keineswegs immer leicht vonstatten.

[1]) *Funk*, Die Vitamine. 2. Aufl., 1923; daselbst Literaturangaben; s. auch *Szollema* in *Asher-Spiro*, Ergebnisse 1923.

III.

Hypoglykämie und Insulin.

Wie durch Insulininjektion kann auch nach längerem Hunger der Blutzucker auf 0,05% sinken. Nach Ausschaltung der Leber erzielen wir ebenfalls eine starke Hypoglykämie (*Mann* und Mitarbeiter).

Collip[1]) hat den Nachweis erbracht, daß Kaninchen, die eine Coccidiose der Leber haben, auch eine Hypoglykämie aufweisen können. *Parnas* und *Wagner* haben kürzlich einen merkwürdigen Krankheitsfall beschrieben mit einer Lebererkrankung und schwerer Regulationsstörung des Blutzuckers: Aglykämie im nüchternen Zustande, Hyperglykämie nach Nahrungszufuhr. Hypoglykämie scheint ein Symptom einer Leberschädigung zu sein. 1914 haben *Christoffel* und ich[2]) die Wirkung intravenöser Traubenzuckerinjektion bei Kaninchen untersucht. Unter unsern Versuchstieren fand sich eines mit einer schweren Leberschädigung, ziemlich sicher einer Coccidiosis der Leber (Kaninchen C, Versuch 3, 4, 5). Bei gleichen Dosen zeigte das leberkranke Tier bedeutend niedrigere Werte der Hyperglykämie als gesunde Tiere.

Intravenöse Zufuhr von 1 g Dextrose pro kg Tier erzeugte beim gesunden Kaninchen eine maximale Hyperglykämie von 0.28 %, beim leberkranken Tier von 0,14 %. Nach Zufuhr von 2 g Dextrose betrugen die Werte 0,32 % bzw. 0,24 %. Am leberkranken Tier machten wir ferner die interessante Beobachtung, daß die maximale Hyperglykämie nicht gleich nach der Injektion (kontinuierliche intravenöse Injektionen) erreicht ist, wie bei gesunden Kaninchen, sondern in einem Versuch erst nach beendigter Injektion auftrat.

Eine weitere Tatsache sei hier noch erwähnt. Nach intravenöser Injektion von Zucker kommt manchmal nach einer Hypoglykämie ein zweites Ansteigen der Bluzuckerkurve, z. B. 24 Stunden nach Ablauf der Injektion. Bei leberkranken Tieren tritt in einem Versuch erst 48 Stunden nach der Injektion eine Zuckerausscheidung auf.

Bei gesunden Tieren fanden wir zweimal zwischen einer ersten und einer zweiten Ausscheidung ein *zuckerfreies* Intervall.

Hypoglykämie entsteht ferner, wie nach Insulininjektionen, auch nach Einspritzung von Guanidinsulfat und von pflanzlichen Extrakten.

Ist die Hypoglykämie sehr stark, in der Regel derart, daß die Tiere sterben, so ist sie, wie *Collip* neuerdings nachweisen konnte, übertragbar. Das Blutserum eines hypoglykämischen Kaninchens, einem gesunden Tiere injiziert, erzeugt bei letzterem ebenfalls eine Hypoglykämie und Störungen, wie nach einer großen Insulindosis, die zum Tode führen können. Das Serum dieses überimpften Tieres kann ein drittes Tier vergiften usw., sozusagen ad infinitum.

---

[1]) Literaturabgaben in *Staub*, Das Insulin. Klin. Wochenschr. 1924 und erweiterter Sonderabdruck.

[2]) *Christoffel*, Inaug.-Diss. Basel, und Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 3. 1924.

Es scheint sich hier um merkwürdige Vorgänge zu handeln, welche zu ihrer Entstehung der Tierpassage bedürfen und der Ausdruck eines allgemeinen biologischen Gesetzes sind. Es sei als Parallele dazu an die interessanten Untersuchungen von *R. Seyderhelm* über die perniziöse Anämie erinnert. *Seyderhelm* konnte aus Gastrophiluslarven, aus Botriocephalus, Extrakte herstellen, welche in vitro keinerlei Einfluß auf das Blut ausüben, dem Tiere eingespritzt jedoch eine sehr starke Anämie verursachen. Wie die Hypoglykämie ist diese Anämie überimpfbar.

Durch die experimentelle Hypoglykämie wie durch die experimentelle Anämie von *Seyderhelm* gewinnen wir einen Einblick in offenbar außerordentlich wichtige, merkwürdige Vorgänge, die an das Leben des Organismus innig geknüpft sind. Haben wir nicht im *d' Hérelles*schen Phänomen einen ähnlichen Vorgang vor uns?

Wichtig für die Beurteilung der experimentellen Hypoglykämie ist ferner die Beobachtung, daß wir den sog. hypoglykämischen Komplex keineswegs mit Zuckerinjektionen stets beseitigen bzw. heilen können. Werden Kaninchen wiederholt mit Insulin in relativ großen Dosen behandelt, so ist der Erfolg der Traubenzuckerinjektionen nur bei den ersten Insulineinspritzungen definitiv nachweisbar. Nach den späteren Insulininjektionen entsteht ein Zustand, den wir nur vorübergehend und partiell bessern können. Das Tier geht nach einem oder mehreren Tagen, allerdings ohne die auffallenden Konvulsionen, aber unfehlbar zugrunde.

Beispiel:

11. II. 1923. Gesundes Kaninchen von 2,1 kg Gewicht; erhält morgens 7 Uhr 10 Insulineinheiten (Insulin Sandoz).

ca. 9 Uhr Beginn der Krämpfe.

9 Uhr. Injektion von 20 ccm einer 40proz. Traubenzuckerlösung. Das Tier wird kurz darauf ruhig, munter und frisch.

13. II. 1923.

7 Uhr. 10 Insulin-Einheiten.

ca. 9 Uhr. Krämpfe.

9 Uhr 20 Min. Injektion von 10 ccm einer 20proz. Traubenzuckerlösung. — Kurz darauf Besserung des Zustandes.

14. II. 1923.

7 Uhr. 15 Insulineinheiten.

9 Uhr. Nach Beginn der Krämpfe, 20 ccm der 20proz. Traubenzuckerlösung.

ca. 9 Uhr 30 Min. Wiederauftreten der Krankheitserscheinungen: das Tier liegt am Boden, zeigt leichte Zuckungen, es wird gleich wieder 10 ccm Traubenzuckerlösung injiziert.

Nachmittags scheint das Tier ziemlich munter, frißt aber wenig.

15. II. Im Laufe des Vormittags stirbt das Tier. — Keine pathologisch-anatomische Ursache, keine Coccidiose.

In der Regel dauert es länger, und es bedarf mehr Insulininjektionen als bei diesem Versuchstier, bis der Tod eintritt. Bei einem Tiere habe ich 23 Tage hindurch täglich 10—15 Insulineinh. einspritzen können.

Das Tier starb am 24. Tage. Auch die überimpften Tiere *Collips* gingen trotz Zuckerinjektionen nach einigen Tagen zugrunde.

Wichtig erscheint mir noch folgende Tatsache: Erhält ein „Traubenzuckerkaninchen" (siehe oben) Insulin, so verträgt es keine so große Dosis wie ein gesundes Tier. Eine Traubenzuckerinjektion, die ein gesundes Tier vom Tode rettet, vermag beim Traubenzuckertier die Krämpfe meistens zu beseitigen; das Tier geht aber zugrunde.

Tier Nr. 50: Seit 22. I. 1924 bekommt das Kaninchen täglich 40 g Traubenzucker, Kleie, wenig Hafer und Kartoffeln.

22. I. 1924. Gewicht 2190 g.

6. III. 1924. Von jetzt an nur 40 g Traubenzucker und Kleie. Gewicht 2200 g.

6. V. 1923.

8 Uhr vorm. Erhält 10 Insulineinheiten Sandoz.

ca. 10 Uhr. Krämpfe, Injektion von 40 ccm einer 20proz. Traubenzuckerlösung. Die Krämpfe hören auf. Das Tier frißt nicht und stirbt am 7. V. 1924 vormittags. Gewicht 2000 g.

Tier Nr. 51: Kontrollkaninchen 1,3 kg; Injektion von 10 Insulineinheiten; nach 2 Stdn. leichte Krämpfe: Injektion von 30 ccm einer 20proz. Traubenzuckerlösung. Das Tier wird sofort „geheilt" und bleibt gesund.

Die Erfahrungen bei Diabetes scheinen beim ersten Blick im krassen Gegensatz zu dieser experimentellen Beobachtung zu sein. Während das hyperglykämische Traubenzuckerkaninchen gegenüber Insulin eine herabgesetzte Widerstandskraft aufweist, zeigt der ebenfalls hyperglykämische Diabetiker eine gesteigerte Toleranz. Eine meiner Patientinnen mit Coma diabeticum erhielt innerhalb 48 Stunden ohne Glykose- oder Lävulosezufuhr 760 Insulineinheiten Sandoz und wurde mit dieser Dosis von ihrem Koma befreit. In den folgenden Tagen erhielt sie, immer noch ohne Kohlenhydrate in der Kost alle 4 Stunden, später alle 5 Stunden 40, dann 30 Insulineinheiten. Es ist wahrscheinlich, daß eine Dosis von 760 Insulineinheiten innerhalb 2 Tagen einen gesunden Menschen ad exitum geführt hätte. Diesem Patienten hat sie das Leben gerettet. Der Unterschied liegt offenbar nicht nur in der Hyperglykämie, sondern er muß noch andere wichtige Punkte des Stoffwechsels treffen. Der Zuckerkranke genießt eine fettreiche, kohlenhydratarme Kost, der gesunde Mensch verzehrt mehr Kohlenhydrate, das Traubenzuckertier erhielt fast kein Fett und minimale Eiweißmengen. Diese einfache Beobachtung deutet darauf hin, daß ganz intime Beziehungen zwischen dem Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel bestehen, und daß eine primäre schwere Störung z. B. im Eiweißstoffwechsel mit Sicherheit auch den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel schädigen wird. Von diesem Gedanken müssen wir ausgehen, wollen wir eine plausible Erklärung, nicht nur der Insulinwirkung, sondern des Wesens des Diabetes suchen.

Einen direkten Beweis dafür, daß der Fettstoffwechsel ebenfalls eine eminente Rolle spielt, geht noch aus folgendem Versuch hervor:

Kaninchen Nr. 49:

21. II. 1924. Gewicht 1720 g, gesund, wird von heute an mit 20 g Olivenöl, Kleie, wenig Kartoffeln, Hafer, Wasser gefüttert, und zwar so, daß das Öl täglich zum größten Teil genossen wird.

6. V. 1924. Zugleich mit Tier 50 und 51 erhält dieses Kaninchen 10 Insulineinheiten des gleichen Präparates. Ca. 2 Stdn. nach der Insulininjektion Auftreten von Krämpfen; das Tier erhält 10 g Olivenöl subcutan. Die Krämpfe hören plötzlich auf, das Tier scheint vollkommen gesund, nach ca. 3 Min. fangen jedoch die Krämpfe wieder an. Eine 2. Injektion von 10 ccm Olivenöl hatte denselben Effekt wie die erste. Da das Tier aus anderen Gründen gerettet werden sollte, wurden 10 ccm 20proz. Traubenzuckerlösung injiziert.

Das Tier erholt sich rasch und bleibt gesund.

Das vorwiegend mit Öl gefütterte Tier ist gegenüber Insulin widerstandsfähiger als das Traubenzuckertier und wohl auch widerstandsfähiger als ein normal ernährtes Kaninchen. —

Soeben publiziert *Abderhalden*[1]) Versuche mit Ratten, die zu ähnlichen Schlußfolgerungen führen wie die meinigen.

Ich darf hier noch beifügen, daß ein „Ölkaninchen", das ich mit Nackenschlag nach 3monatlicher Ölfütterung tötete, noch Glykogen in der Leber hatte. Dieser Befund erscheint beachtenswert, in Anbetracht der Tatsache, daß meine Traubenzuckertiere glykogenfrei waren. Diese Versuche werden fortgesetzt.

Eine theoretisch und praktisch wichtige Beobachtung geht aus den Versuchen mit experimenteller Hypo- und Hyperglykämie hervor. Wie erwähnt, ist scheinbar die experimentelle Beriberi ebenso prompt zu beseitigen wie z. B. auch die Insulinintoxikation. Vitamininjektionen im ersteren Falle vermögen nach Minuten oder Stunden sämtliche klinische Symptome zu beseitigen. Wiederholt man aber die Versuche am gleichen Tiere unter bestimmten Bedingungen, so beobachtet man, daß schließlich eine Erhaltung des Lebens mit Reis plus Vitamin bzw. mit Insulin plus Zucker nicht möglich ist. Es sind offenbar Veränderungen im Körper, die wir vorerst klinisch noch nicht erkennen, und die den Tod herbeiführen. In diesem Zusammenhang sei es mir gestattet, noch folgenden Versuch anzuführen:

Am 13. III. spritzte ich einem gesunden, 2,3 kg schweren Kaninchen (das Tier hatte 4 Wochen früher eine Insulininjektion plus Traubenzuckerinjektion erhalten, wurde später aber nicht mehr gebraucht) 10 ccm Fluorblut eines schweren Diabetikers ein. Der Diabetiker, ein kräftiger 33jähriger Mann, erhielt täglich 20 Insulineinheiten. Morgens früh am 13. III. war er zur Zeit der Venaepunctio nüchtern; im Harn fand sich 0,45% Zucker, reichlich Aceton. Man kann demnach annehmen, daß bei ihm eine Hyperglykämie bestand.

Dies Tier bekam täglich weiter gewöhnliches gemischtes Futter und fraß ordentlich. Trotzdem magerte das Tier ab, und am 27. V. wog es nur noch 1400 g. Es war aber munter und fraß ordentlich. Das Tier wurde am 27. V. durch Ver-

[1]) *Abderhalden*, Med. Klinik 1924, Nr. 16 und Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1924.

bluten getötet. Ich zweifle nicht, daß das Tier in den nächsten 8—14 Tagen tot im Käfig gefunden worden wäre.

Die Versuche mit Traubenzucker- und mit Ölfütterung, aber auch die Versuche mit Reisnahrung, mit Vitamininjektionen und mit Insulin zeigen, daß wir bei derartigen Eingriffen speziell bei Änderung der Nahrungsration am lebenden Tier zwei Wirkungen mehr oder weniger unterscheiden können: eine *unmittelbare Wirkung* und eine *entfernte Wirkung*, die erst später bzw. nur allmählich zur Geltung kommt. Es ist selbstverständlich, daß der Experimentator geneigt sein wird, die unmittelbare Wirkung, z. B. von Nahrungsmitteln jeder Art zu überschätzen, während die mittelbare Wirkung, die zu entfernteren Folgen führt, leicht übersehen wird.

Der Tod der *Collip*schen Tiere nach Übertragung von hypoglykämischem Blut, die verminderte Widerstandsfähigkeit von Traubenzuckerkaninchen gegenüber Insulin, der Tod der Beriberitauben trotz Vitaminzufuhr, möchte ich als mittelbare bzw. entferntere Folgen der betreffenden Eingriffe bezeichnen. Ist der Eingriff nicht sehr stark, so lassen sich die unmittelbaren Folgen beseitigen; die mittelbaren Folgen sind dann noch nicht so intensiv, daß sie weiter dauern, und kommen dann nicht zur Geltung. Wird der Eingriff wiederholt, oder ist er sehr intensiv oder lang andauernd, so können unter Umständen die unmittelbaren Folgen immer noch beseitigt werden, die mittelbaren bzw. entfernteren Folgen haben aber schon derartig den Organismus geschädigt, daß derselbe tödlich getroffen ist.

Was die Insulinwirkung anbelangt, so kann man aus den hier mitgeteilten Tatsachen den Schluß ziehen, daß das Insulin allein unmöglich alle pathologische Erscheinungen erzeugen kann, die Insulintiere aufweisen. Die Insulininjektionen müssen im Organismus einen zweiten Körper mobilisieren, der einen Teil der toxischen Erscheinungen verursacht. Es sei mir gestattet, in einer zweiten Mitteilung über die Theorie der Insulinwirkung und des Diabetes mellitus präziser Stellung zu nehmen.

Die in den letzten Kapiteln mitgeteilten Tatsachen, liefern schließlich einen Beitrag zum Begriff der Assimilationsgrenze des Zuckers. Nach manchen Autoren ist die Assimilationsgrenze mit der Toleranzgrenze identisch. Scheidet aber ein gesunder Mensch bei Zufuhr von 150 g Traubenzucker 1 g Zucker aus, so wird er bei einer Zufuhr von 200 g nicht 51 g, sondern 4—5 g Zucker, bei einer noch größeren Zufuhr nur 10—20 g ausscheiden. *Allen* schließt aus dieser Beobachtung, daß die Assimilationsgrenze beinahe unbeschränkt ist. Dieser Annahme *Allens* möchte ich nicht beipflichten. Dieser Autor vernachlässigt dabei die Zeitdauer des Versuches, den Ernährungszustand des Individuums und die Art und Weise, wie der Organismus den Zucker verarbeitet. Ein

solcher Begriff der Assimilationsgrenze ist m. E. physiologisch und klinisch unbrauchbar. Als *Toleranzgrenze* eines Individuums kann man diejenige Größe annehmen, bis zu welcher die Zuckerzufuhr gesteigert werden kann, damit gerade Übertritt in den Harn erfolgt, oder besser, damit es gerade noch nicht zur Zuckerausscheidung führt. Für dasselbe Individuum und die gleiche Zuckerart, unter den gleichen Ernährungsbedingungen und bei gleichem Gesundheitszustand ist die Toleranzgrenze auffallend konstant.

Als *Assimilationsgrenze* kann nur diejenige größte Zuckermenge angenommen werden, die bei einem gegebenen Gesundheitszustande und Ernährungszustande vom Organismus in einer bestimmten Zeiteinheit *physiologisch* verwertbar ist.

Die Assimilationsgröße läßt sich beim gesunden nüchternen Menschen durch den Gaswechsel bestimmen. *Johansson* wies nach, daß die maximale CO_2-Ausscheidung pro Stunde bei einer Zuckerzufuhr von 80—100 g erreicht wird. Selbstverständlich ist es nicht so gemeint, daß der Organismus jede Stunde 80—100 g Zucker bewältigen kann; nach Ablauf der 1. Stunde ist der Organismus nicht nüchtern und wird weitere 80 g Zucker nicht mehr so leicht verarbeiten können. Wird doch Zucker gegeben, so dauert die CO_2-Ausscheidung zuerst länger an. Steigt man mit der Zufuhr auf noch höhere Werte, so erzeugen wir zweifellos abnorme, pathologische Prozesse im Organismus. Schon einmalige plötzliche Anhäufung größerer Zuckermengen wirkt zweifellos schädigend. Jeder der auf einmal 200 g Traubenzucker oder mehr genossen hat, wird eine Zeitlang das deutliche Gefühl des Unwohlseins empfinden. Einen sicheren Beweis der schweren Schädigung des Organismus durch Zuckerzufuhr liefern meine Versuche an Kaninchen. Diese Tiere gingen ohne Zuckerausscheidung nach Zufuhr von täglich 40—50 g Traubenzucker zugrunde.

Wenn man mit dem lebenden Organismus zu tun hat, so soll man in der Regel nicht mit einer einzigen Größe operieren wollen. Das Fehlen der Zuckerausscheidung will nicht heißen, daß der Gesamtzucker „physiologisch" verwertet wurde und z. B. als inaktiver Reservestoff deponiert wurde. Er kann auch zur Schädigung des Organismus führen. Der Begriff Assimilationsgrenze ist ein biologischer[1]) und bedeutet in diesem Sinne die größte Menge Zucker, die physiologisch, d. h. zum Nutzen des Organismus gebraucht werden kann. Daß diese Menge praktisch unbegrenzt sein soll, ist vollkommen ausgeschlossen. Die Toleranzgrenze ist mit der Assimilationsgrenze nicht identisch. Beim Hungerdiabetes der Hunde (*Hofmeister*) und beim Vagantendiabetes

[1]) *Blumenthal* (Hofmeisters Beitr. zur chem. Phys. u. Path. **6**, 330; 1905) hat richtig erkannt, daß es sich bei der Assimilation um eine physiologische Ausnutzung handeln muß.

(*Hoppe-Seyler*) nimmt man eine herabgesetzte Assimilationsfähigkeit an, jedoch mit Unrecht. Man kann wohl sagen, daß bei diesem Ernährungszustand die Toleranzgrenze gegenüber der Norm herabgesetzt ist. Füttere ich in der Tat einen Hund nach längerem Fasten mit Kohlenhydraten, so tritt Glykosurie ein. Gebe ich demselben Tiere Kohlenhydrate weiter in der Nahrung, so hört die Glykosurie auf, trotzdem die K.-H.-Zufuhr gestiegen ist. Eine Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit ist nur dann vorhanden, wenn der Körper nicht genügend eine Substanz zur Verfügung hat, die sich mit der Glykose physiologisch bindet. Beim sog. Hungerdiabetes ist die Assimilationsfähigkeit nicht herabgesetzt.

Beim Zuckerkranken kann die Assimilationsgrenze mit der Toleranzgrenze übereinstimmen, jedoch keineswegs immer. Ein Zuckerkranker verträgt z. B. heute 50 g Kohlenhydrate ohne Zuckerausscheidung. Wird dieselbe Kost einige Tage konstant erhalten, so kann es vorkommen, daß nach 3 oder mehr Tagen Zucker wieder ausgeschieden wird. Diese Tatsache kann sich dadurch erklären, daß die Menge von 50 g K.-H. wohl die Toleranzgrenze gewesen ist, jedoch größer war als die physiologisch verwertbare Menge, d. h. als die Assimilationsgrenze.

Die Tatsache, daß beim Diabetes, wenn die Toleranzgrenze mit der Assimilationsgrenze ungefähr übereinstimmt, jede Zuckerzufuhr über diese Grenze quantitativ ausgeschieden wird, spricht dafür, daß eine Nierenkomponente dabei eine wichtige Rolle spielt.

Wenn wir in der Definition des D. mellitus die Glykosurie als das ausschlaggebende Moment anerkennen, so machen wir einen Fehler. Es gibt Glykosurien ohne Diabetes, und es gibt sicher auch Diabetesfälle ohne Glykosurie. Der Pankreasdiabetes der Vögel geht mit Hyperglykämie, Glykogenarmut, Abmagerung, jedoch ohne Glykosurie einher.

Schlußsätze.

1. Bei der Resorption von Zucker aus dem Darm wird ein Teil unter Umgehung der Leber mit dem Chylus durch den D. thoracicus in den großen Kreislauf abgegeben. Nach Traubenzuckerzufuhr erreicht der Glykosegehalt des Chylus ungefähr die gleiche Größe wie derjenige der V. portarum.

2. Die Hyperglykämie, die einer Traubenzuckerfütterung folgt, ist ungefähr gleich hoch in der V. portarum wie in der V. hepatica. Daraus wird der Schluß gezogen, daß bei der ersten Passage des Nahrungszuckers durch die Leber, letztere den freien Zucker vollständig unbeeinflußt durchfließen läßt.

3. Die Nahrungshyperglykämie nimmt ab und hört auf, bevor der ganze Zucker den Magendarmtraktus verlassen hat.

4. Brot, Casein können bei Diabetikern eine vorübergehende Hyperglykämie erzeugen. Alkohol, Olivenöl verursachen bei Gesunden und Diabetikern eine vorübergehende Hypoglykämie.

5. Gaswechsel und Blutzuckerkurve gehen nach Nahrungszufuhr nicht parallel. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß intime Beziehungen zwischen Fett- und K.-H.-Stoffwechsel als regulierende Ursache des Gaswechsels nach Zuckerzufuhr in Betracht kommen.

6. Die Erkrankung, die durch Reisfütterung bei Tauben auftritt ist keine reine Avitaminose. Es gelingt nicht, bei fortgesetzter Fütterung mit Reis und Salzen das Tier durch Injektion von Vitaminen am Leben zu erhalten. Die Beriberi ist eine kombinierte Erkrankung, die neben dem Vitaminmangel durch übermäßige relativ einseitige Kohlenhydratzufuhr verursacht wird.

In der Diätetik muß daran gedacht werden, daß eine einseitige Kohlenhydratkost beim kranken Menschen auf die Dauer schädlich sein kann.

7. Kaninchen, die wiederholt in relativ kurzen Abständen Insulin erhalten, gehen schließlich trotz Traubenzuckerinjektion zugrunde. Es wird hier an die Versuche *Collips* erinnert über die Übertragbarkeit der Hypoglykämie. Die Versuchstiere *Collips* gingen ebenfalls trotz Zuckerinjektion zugrunde. Die „Insulinvergiftung" wird durch das Insulin allein nicht erklärt. Das Insulin muß im Organismus einen zweiten Stoff mobilisieren, der einen Teil der toxischen Erscheinungen verursacht.

8. Kaninchen, die längere Zeit mit übermäßig viel Traubenzucker gefüttert werden, sind gegenüber Insulin weniger widerstandsfähig als Kaninchen, die normales Futter erhalten.

9. Kaninchen, welche längere Zeit mit übermäßig reichlich Olivenöl gefüttert werden, sind gegenüber Insulin wiederstandsfähiger als normal gefütterte Tiere und als „Traubenzuckertiere".

10. Ein Zuckerkranker im Koma, der vorher eine kohlenhydratarme Kost erhielt, vertrug in 48 Stunden 760 Insulineinheiten, eine Menge, die zweifellos ein gesundes Individuum nicht vertragen würde.

(Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Akademie Lemberg. — Vorstand: *W. v. Moraczewski.*)

Über den Einfluß der Fettnahrung auf die Wasserausscheidung.

Von

W. v. Moraczewski.

(Eingegangen am 22. Juli 1924.)

Bei Anlaß meiner früheren Versuche über den Einfluß der Nahrung auf die Indicanausscheidung im Harne habe ich die Beobachtung gemacht, daß eine zuckerreiche Kost die Wasserausscheidung vermindert, eine eiweißreiche Kost sie dagegen vermehrt.

Die Ausführung der Wasserprobe nach *Volhard* lehrte nun, daß dieselbe nach einer zuckerreichen oder fettreichen Nahrung anders ausfällt, als nach einer eiweißreichen Kost.

Nimmt man eine größere Menge Eiweiß in Form von ungesalzenem Käse zu sich im Laufe eines Tages, so ist die Wasserausscheidung während der Nacht ceteris paribus größer und die Wasserprobe am Morgen gibt einen Überschuß von Wasser. — Nimmt man dagegen 50—100 g Fett während des Tages, so ist nicht nur die Nachtausscheidung geringer, sondern auch die morgens eingeführten 600 cm Wasser werden nicht ganz ausgeschieden. — Dasselbe beobachtet man nach einer zuckerreichen Kost, wie die Tabelle I es zeigt.

Auch wenn kein Wasser nüchtern genommen wird bleibt der Unterschied in der Ausscheidung deutlich — wie die Tabelle II ergibt.

In den Tabellen bedeutet 10—6 abends bis 6 Uhr früh, 6—10 von 6 Uhr früh bis 10 Uhr morgens. — Wasser in cct. Säure: die Anzahl der cct. einer $^1/_4$ n. Natronlauge. Harnstoff: die cct. Stickstoffgas. Chloride: die Zahl der Decigramme Kochsalz.

Wie man aus der Tabelle II ersieht, ist die Nüchternausscheidung, was die Säureausscheidung betrifft, sehr regelmäßig. Die Stickstoffausscheidung hängt natürlich mit der Nahrung zusammen, ebenso wie die Chloride. Bei den Chloriden sei gleich bemerkt, daß sie in der Morgenausscheidung nach Fett stets eine Verminderung zeigen, welche erst am nächsten Tage ausgeglichen wird, wie aus den weiteren Tabellen zu ersehen ist.

Tabelle I.

Diät	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Harnstoff	Chloride
24./II. 250 g Käse	10—6	1200	1020	96,00	100,8	86,40
25./II. 600 cet. H_2O	6—7	220	1012	9,68	14,52	13,64
	7—8	300	1008	7,20	12,60	12,60
	8—9	125	1011	5,00	6,50	8,75
	9—10	150	1012	7,80	8,70	12,90
		790		29,64	42,32	47,89
24./II 50 g Fett	10—6	460	1023	64,4	46,9	30,36
25./II. 600 cet. H_2O	6—7	125	1017	14,00	10,50	7,50
	7—8	175	1012	11,20	10,50	7,00
	8—9	90	1012	6,84	5,13	5,04
	9—10	110	1012	9,68	6,16	6,82
		500		41,72	32,29	26,36
1./III. 200 g Zucker	10—6	500	1020	74,0	36,0	40,0
2./III. 600 cet. H_2O	6—7	140	1022	11,20	7,56	10,64
	7—8	180	1008	7,20	5,94	9,72
	8—9	170	1011	7,48	6,88	12,92
	9—10	110	1012	5,28	4,29	9,90
		600		31,36	24,67	43,18

Tabelle II.

Diät	Zeit	Wasser	Spez. Gewicht	Säure	Harnstoff	Chloride
Eiweiß . . .	10—6	620	1026	73	54	51
	6—10	320	1024	39	31	34
Fett	10—6	420	1027	70	52	31
	6—10	220	1026	40	31	20
Zucker . . .	10—6	800	1026	78	28	21
	6—10	205	1020	39	19	23

Die angeführten Zahlen sind Durchschnittszahlen von zahlreichen vielfach modifizierten Versuchen. Die Wasserretention nach Zucker, und besonders nach Fett ist überall aufs deutlichste zu sehen.

Es erhob sich die Frage, wodurch diese Wasserretention und Salzretention wohl veranlaßt sein könnte. Man dachte zunächst an eine reichliche Magen- und Darmsaftausscheidung nach eiweißreicher Nahrung und versuchte durch Wassertrinken das ausgeschiedene Wasser zu ersetzen.

Es wurde also neben Fett 600 ccm Wasser abends getrunken, ebenso nach Zucker und eiweißreicher Nahrung. Ein Blick auf die Tabelle III

überzeugt uns, daß ein Zusatz von 600 ccm Wasser nur bei Eiweiß und Zucker wirkte, bei Fettnahrung dagegen ohne Einfluß bleibt. Die getrunkenen 600 ccm Wasser werden einfach ganz zurückgehalten und üben keinen Einfluß weder auf die Säure- noch auf die Chlorausscheidung aus.

Tabelle III.

Diät	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Harnstoff	Chloride
250 g Käse						
600 H_2O	10—6	1900	1007	114	60	65
600 cet. H_2O früh	6—10	940	1011	39	39	53
50 g Fett						
600 cet. H_2O	10—6	450	1024	77	—	46
600 cet. H_2O früh	6—10	510	1012	34	—	26
200 g Zucker						
600 cet. H_2O	10—6	950	1010	76	—	38
600 cet. H_2O früh	6—10	810	1010	41	—	39

Wenn wir aus der Tabelle I die Durchschnittmenge des Wassers auf 2000 nach Eiweiß, 960 nach Fett und 1100 nach Zucker feststellen, so finden wir nach 600 ccm Wasser welche abends getrunken wurden, 2800 bei Eiweiß, 1760 bei Zucker und 960 bei Fett. —

Vergleichen wir damit die Chlorausscheidung, so ist die bei Eiweiß von 130 g auf 120 gesunken, bei Zucker von 83 g auf 77 — bei Fett von 56 auf 66 gestiegen. —

Die Säureausscheidung unterliegt unter Wasserzusatz folgenden Schwankungen: bei Eiweiß ohne Wasser 125—133, bei Zucker 105—117, bei Fett 106—111. —

Dieses eigentümliche Verhalten der Chloride gegenüber der Wasser- und Säureausscheidung soll betont werden. Eine vermehrte Magensaft- und Darmsaftsekretion kann also nicht die Ursache der vermehrten Wasserausscheidung sein.

Man könnte vermuten, daß der von Eiweißzersetzung stammende Harnstoff es sei, welcher die vermehrte Wasserausscheidung bedingt. Wir setzen daher zu der fettreichen Nahrung 20 g Harnstoff zu und vergleichen die Ausscheidung. Ebenso wurde gleichzeitig mit Zucker 20 g Harnstoff genommen. Die Ausscheidung wurde, mit der Ausscheidung nach eiweißreicher Kost verglichen.

Wie man aus der Tabelle IV ersieht, bleibt Harnstoff bei Fett und Zuckerdiät ohne Einfluß auf die Wasserausscheidung. — Die Chloride bei Fettnahrung werden erst während den folgenden 24 Stunden ausgeschieden, was in der Tabelle verzeichnet ist.

Somit ist es auch der Harnstoff nicht, welcher die vermehrte Diurese bewirkt. —

Tabelle IV.

Diät	Zeit	H_2O	Spez. Gew.	Säure	Harnstoff	Chloride
Eiweiß	10—6	1100	1020	88	99	66
	6—10	910	1012	43	47	52
Fett und 20 g Harn-	10—6	520	1021	72	84	31
stoff	6—10	560	1016	35	64	26
nächster Tag	10—6	900	1021	88	66	72
	6—10	550	1118	39	33	48
Zucker	10—6	500	1028	90	82	38
20 g Harnstoff	6—10	340	1016	32	48	35

Wir versuchten nun den Einfluß verschiedener Salze wie $CaCl_2$, KCl, NaCl und NH_4Cl und überzeugten uns, daß nur das KCl auf die Ausscheidung des Wassers nach Fettnahrung von Einfluß ist, die Calcium-, Ammonium- und Natriumsalze sind ohne Einfluß.

Was die Ausscheidung nach Zucker angeht, so üben Calcium- und Natriumsalze eine deutliche, diuretische Wirkung, nicht aber die Ammoniumsalze. Die Ausscheidung nach Eiweißnahrunng wird dagegen von allen diesen Salzen deutlich beeinflußt.

Tabelle V.

Diät	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Chlor.	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Harnst.	Chlor.
	2,5 g $CaCl_2$					7,2 g KCl					
Eiweiß	10—6	650	1025	73	72	10—6	1600	1015	102	—	137
	6—10	620	1015	33	42	6—10	650	1012	35	—	44
Fett	10—6	500	1025	88	49	10—6	900	1021	54	—	136
	6—10	700	1010	34	41	6—10	600	1013	33	—	66
Zucker	10—6	1250	1013	90	—100	10—6	750	1024	103	—	73
	6—10	530	1012	30	45	6—10	820	1022	23	—	45
	5,8 g NaCl					5,3 g NH_4Cl					
Eiweiß	10—6	950	1023	128	—96	10—6	1000	1020	88	—	90
	6—10	630	1012	41	47	6—10	1000	1010	51	—	60
Fett	10—6	450	1022	57	34	10—6	560	1025	100	56	56
	6—10	440	1012	36	28	6—10	430	1012	45	29	31
Zucker	10—6	600	1023	86	78	10—6	500	1025	84	—	52
	6—10	960	1011	33	52	6—10	385	1017	34	—	38

Die Resultate sind in der Tabelle V wiedergegeben und zeigen deutlich, daß die Ionen in dem uns interessierenden Prozesse der Wasserausscheidung oder -retention nicht maßgebend sind.

Da nun der Käse viel Calciumphosphat enthält und da überhaupt die Anionen zu Kationen von Einfluß sein könnten[1]), so haben wir den Zusatz von Salzsäure einerseits, den Zusatz von Magnesiumoxyd anderseits, endlich auch den Zusatz von Calciumphosphat ausprobiert.

Tabelle VI.

Diät	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Harnst.	Chlor.	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Harnst.	Chlor.
			I. Tag						*II. Tag*			
Eiweiß	10—6	806	1017	112	84	56	10—6	390	1023	78	65	33
HCl 0,35	6—10	930	—	52	83	38	6—10	650	1062	43	31	26
Fett	10—6	390	1023	85	26	19	10—6	750	1020	96	81	67
HCl 0,35	6—10	650	1012	62	42	24	6—10	1020	1012	68	51	60
Zucker	10—6	1100	1011	79	46	48	10—6	520	1020	83	48	31
HCl 0,35	6—10	830	1010	38	29	39	6—10	900	1010	54	38	36
			I. Tag						*II. Tag*			
Eiweiß	10—6	700	1023	86	92	47	10—6	390	1027	82	64	27
+ MgO 0,4	6—10	660	1013	39	47	33	6—10	360	1020	48	36	23
Fett	10—6	250	1027	47	25	26	10—6	200	1026	32	18	21
+ MgO 0,4	6—10	300	1029	36	22	23	6—10	900	1011	64	43	46
Zucker	10—6	900	1017	82	69	41	10—6	520	1023	62	45	45
MgO 0,4	6—10	600	1013	19	25	34	6—10	840	1011	33	30	47
			I. Tag						*II. Tag*			
Eiweiß	10—6	700	1022	106	96	60	10—6	480	1025	105	80	30
$Ca_3(PO_4)_2$ 3 g	6—10	570	1012	56	48	39	6—10	690	1012	49	41	31
Fett	10—6	400	1027	92	57	39	10—6	550	1021	103	56	48
$Ca_3(PO_4)_2$ 3 g	6—10	250	1021	40	35	22	6—10	760	1012	60	41	42
Zucker	10—6	650	1013	62	35	19	10—6	560	1023	82	57	39
$Ca_3(PO_4)_2$ 3 g	6—10	560	1023	32	21	23	6—10	300	1018	32	27	21

Die Ergebnisse sind in der Tabelle VI zusammengestellt und zeigen aufs deutlichste, daß der Einfluß der Nahrung weit den der zugesetzten Ionen überwiegt. Allerdings ist die Menge der zugesetzten Ionen gering im Vergleich mit denen, die sich durch die Zersetzung der Eiweißkörper, des Fettes und des Zuckers bilden. Immerhin zeigen die Resultate, daß weder Salzsäure noch MgO — an der Ausscheidungsweise etwas verändern können, abgesehen von einer etwas beschleunigten Ausscheidung nach Säurenzusatz und einer etwas verlangsamten nach MgO.

[1]) *Curt Oehme*, Klin. Wochenschr. **181**, 30. 1921.

Um es noch einmal hervorzuheben, finden wir eine gleichmäßige Ausscheidung nach Eiweißnahrung, bei welcher sich die Ausscheidung am nächsten Tage kaum ändert, und die deutliche Retention nach Fettnahrung, welche sich in der vermehrten Ausscheidung am nächsten Tage dokumentiert. Auch ist nach Eiweißnahrung bereits die Nachtausscheidung salzreich, nach Fett erst die Morgenausscheidung.

Wir haben absichtlich die Ausscheidung am nächsten Tage angeführt, um die Steigung der Chloride, Stickstoff und Säuren nach Fett zu demonstrieren. Es scheint, als ob bei Fettnahrung Wasser im Organismus retiniert wäre und nachher erst zur Ausscheidung käme.

Es unterliegt also keinem Zweifel, daß die Nahrung allein, abgesehen von den Ionen — (Calciumphosphat des Käses ändert an der Ausscheidung gar nichts) ein Zurückhalten des Wassers bedingt, und es mußte die Frage gestellt werden, worauf diese Retention beruhen kann.

Nelly Landau und *v. Papp*[1]) haben bei Leberinsuffizienz eine Wasserretention beobachtet, dasselbe wurde von *Adler*, *Pick*, *Guilbert* konstatiert und es wurde durch das Sinken der roten Blutzellen im Blute eine Wasserretention im Organismus bewiesen. Von früher her wissen wir, daß Fettnahrung die Leberfunktion beeinflußt. Die Oxalate, die Harnsäure, das Ammoniak, das Indican, das Aceton und die Aminosäure werden nach Fettnahrung vermehrt im Harne ausgeschieden, man sollte vermuten, daß auch die Wasserausscheidung als Zeichen eines richtigen Stoffwechsels durch Fette beeinträchtigt wird. — Worin aber diese Störung ihren Grund hat, ist unbekannt. Da aber diese Wasserretention den Charakter einer Quellung hatte, welche von einer Entquellung gefolgt wird, so versuchten wir den Einfluß der Salze der bekannten Fr. Hofmeister-Reihe. Es wäre denkbar, daß die Ionen von Schwefelsäure, welche an der Spitze der Reihe stehen und als Produkt der Eiweißverbrennung entstehen, und die Ionen der organischen Säuren, welche das andere Extrem der Reihe bilden, hier im Spiele sind. — Um das zu versuchen, haben wir bei gleichmäßiger Kost einerseits Jodkali, schwefelsaures Kali und Natrium, anderseits citronensaures Kali und Natrium in $^1/_{100}$ M. den Versuchsleuten gegeben.

Es ergab sich nun, daß nach Jod und Schwefelsäure eine Mehrausscheidung, nach Citraten eine Minderausscheidung stattfindet, was die Tabelle VII wiedergibt. Auch hier wurde die Beobachtung auf zwei Tage ausgedehnt, um die Nachwirkung zu demonstrieren. Es ergab sich eine deutliche Nachausscheidung infolge von Zitratdarreichung und keine solche nach Jodiden und Sulfaten. —

---

[1]) Klin. Wochenschr. 1923, S. 1399.

Tabelle VII.

Diät	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Harnst.	Chlor.	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Harnst.	Chlor.
	I. Tag						*II. Tag*					
1,7 g KJ	10—6	780	1017	112	63	60	10—6	800	1021	70	57	65
	6—10	690	1012	55	37	46	6—10	570	1073	36	28	37
Na_2SO_4 1 g	10—6	1200	1012	120	61	50	10—6	1400	1010	84	58	58
	6—10	580	1011	45	25	28	6—10	450	1015	32	24	32
K_2SO_4 0,2 g	10—6	1500	1011	96	60	66	10—6	850	1015	74	48	34
	6—10	705	1011	21	26	36	6—10	720	1010	34	23	27
Citrat K 7 g	10—6	700	1012	33	29	35	10—6	550	1021	61	42	47
	6—10	750	1511	30	29	38	6—10	650	1011	41	31	39
Citrat K 7 g	10—6	1200	1012	77	65	86	10—6	580	1022	85	59	40
	6—10	810	1010	40	31	38	6—10	740	1011	66	44	50

Um dieses noch deutlicher zu machen, haben wir die typischen Salze: Jodide einerseits, Citrate anderseits bei den verschiedenen Nahrungsweisen verabreicht und auch diese Ergebnisse bestätigen unsere Vermutung. Die Jodide wirken entquellend, die Citrate quellend. Die Jodide ahmen die Wirkung des Eiweißes nach, die Citrate wirken wie Fettnahrung. — Auch bei Eiweißnahrung mit gleichseitigem Zusatz von Citraten erhalten wir eine Mehrausscheidung am nächsten Tage. — Auch bei Fettnahrung bewirken die Jodide eine raschere Ausscheidung, besonders ist dieses beim Vergleich der Nacht- und Morgenausscheidung deutlich. Selbstverständlich addiert sich die Jodidwirkung mit der Eiweißwirkung — ebenso wie die Citratwirkung um so deutlicher die Fettwirkung demonstriert, wie dieses in der Tabelle VIII, wo die Versuche über drei Tage geführt wurden, zum Ausdruck kommt. — Es sei bemerkt, daß das Wasser nicht immer dieser Ausscheidung folgt und viel undeutlicher die Schwankungen zeigt, wie bei einer Fett- oder Eiweißnahrung. Diese Erscheinung beruht auf der diuretischen Wirkung aller Kalisalze, welche auch bei Citraten zum Vorschein kommt.. Dagegen zeigen die Chloride die Säureausscheidung und die Harnstoffausscheidung deutlich, das von uns vermutete Verhalten. Weiterhin muß berücksichtigt werden, daß im Vergleich mit der Menge, welche bei Fett- oder Zuckernahrung im Organismus gebildet wird, die zugesetzte Salzmenge unbedeutend erscheint.

Die Versuche, welche ich bei Gelatinequellung in vitro und bei Kaninchen, die neben der Nahrung bald Citrate bald Rhodonate bekamen, ausgeführt habe, bestätigen unsere Annahme sowohl bei Hafernahrung wie auch bei Rübennahrung, trotzdem daß die Ionendifferenz der Nahrung ausgeglichen wurde. — (Wir benutzten die Tabellen von *Albu*

Tabelle VIII.

Diät	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Harnst.	Chlor.	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Harnst.	Chlor.	Zeit	Wasser	Spez. Gew.	Säure	Harnst.	Chlor.
	I. Tag						*II. Tag*						*III. Tag*					
Eiweiß 1,7 KJ	10— 6	900	1014	86	67	59	10— 6	400	1026	75	25	36	—	—	—	—	—	—
	6—10	840	1012	57	59	45	6—10	720	1012	55	45	49	—	—	—	—	—	—
Fett + 1,7 KJ	10— 6	550	1019	75	33	56	10— 6	620	1020	63	27	44	10— 6	500	1016	58	31	28
	6—10	570	1011	44	31	36	6—10	860	1012	56	43	51	6—10	1130	1010	76	45	58
Zucker + 1,7 KJ	10— 6	650	1021	96	52	55	10— 6	750	1021	90	56	64	10— 6	600	1021	103	52	39
	6—10	1000	1012	48	33	63	6—10	590	1012	47	30	44	6—10	710	1012	48	34	39
Eiweiß 3 g K-Citrici	10— 6	900	1021	72	83	66	10— 6	900	1019	122	75	57	10— 6	500	1025	80	54	46
	6—10	900	1011	39	45	44	6—10	1200	1011	67	53	62	6—10	700	—	50	44	39
Fett + 3 g K-Citrici	10— 6	460	1026	68	51	41	10— 6	540	1017	47	36	31	—	—	—	—	—	—
	6—10	780	1010	40	40	44	6—10	1000	1010	61	43	53	—	—	—	—	—	—
Zucker + 3g K-Citrici	10— 6	550	1019	88	36	35	10— 6	500	1020	58	40	30	—	—	—	—	—	—
	6—10	705	1013	35	30	38	6—10	950	1010	31	37	38	—	—	—	—	—	—
	I. Tag						*II. Tag*						*III. Tag*					
Eiweiß + 1,5 NaJ	10— 6	1120	1013	71	87	58	10— 6	250	1026	42	34	17	—	—	—	—	—	—
	6—10	560	1011	29	35	27	6—10	700	1009	56	54	25	—	—	—	—	—	—
Fett + 1,5 NaJ	10— 6	370	1027	59	48	33	10— 6	1050	1015	84	66	58	10— 6	840	1018	80	52	67
	6—10	540	1015	48	48	33	6—10	800	1010	45	31	40	6—10	700	1010	30	31	39
Zucker + 1,5 NaJ	10— 6	900	1017	104	70	57	10— 6	840	1017	40	63	33	—	—	—	—	—	—
	6—10	750	1011	30	33	42	6—10	710	1011	42	45	34	—	—	—	—	—	—
Eiweiß + Natr.-Citrici 3 g.	10— 6	360	1026	46	58	24	10— 6	400	1026	67	67	20	—	—	—	—	—	—
	6—10	600	1013	57	68	33	6—10	500	1016	58	66	25	—	—	—	—	—	—
Fett + Natr.-Citrici 3 g.	10— 6	380	1028	56	36	29	10— 6	370	1027	62	53	31	10— 6	420	1020	50	46	23
	6—10	300	1017	30	19	17	6—10	430	1015	39	38	27	6—10	520	1012	33	42	22
Zucker + Natr.-Citrici 3 g.	10— 6	420	1025	58	55	21	10— 6	700	1017	61	67	28	—	—	—	—	—	—
	6—10	570	1016	38	44	22	6—10	770	1016	30	46	23	—	—	—	—	—	—

Neuberg, Mineralstoffwechsel, Berlin 1906). Das Rhodonat veranlaßte eine Mehrausscheidung des Wassers (Entquellung) und das Citrat eine verminderte Ausscheidung (Quellung).

Somit ergeben unsere Versuche: 1. daß eine fettreiche Nahrung eine Wasserretention im Organismus bedingt, welche weder durch Wasser-, Salz- oder Harnstoffzusatz gehoben werden kann. 2. Daß diese Wasserretention nachgeahmt werden kann durch Citratzusatz einerseits und Jodidzusatz anderseits. 3. Es wird die Vermutung ausgesprochen, daß die nach Fett beobachtete Wasserretention und die vermehrte Wasserausscheidung nach Eiweiß vielleicht auf der Wirkung der organischen Säuren (Quellung) und der Wirkung der Sulfate (Entquellung) beruhen konnte.

Kurzer Beitrag zur Frage des Gaswechsels bei Nierenerkrankungen.

Von

W. Maurer und **W. Siebert.**

(Aus der I. med. Universitätsklinik Berlin, Charité. — Direktor: Geh.-Rat *W. His.*)

(*Eingegangen am 16. August 1924.*)

Der Frage, ob und in welcher Weise Nierenerkrankungen einen Einfluß auf den Gesamtstoffwechsel des Menschen erkennen lassen, ist erstmalig 1878 von *Hannover*[1]) nähergetreten worden. Dieser Autor fand bei einem Schrumpfnierenkranken eine Erhöhung des Stoffwechsels gegenüber einer gesunden Vergleichsperson. 38 Jahre später ist dann dieselbe Frage von *Peabody*, *Meyer* und *Du Bois*[2]) wieder aufgegriffen worden. Sieht man von den mit Ödemen und Dyspnoe kombinierten Fällen ab, bei denen ebendiese Begleiterscheinungen ihrerseits eine Einwirkung auf das Resultat der Untersuchungen haben, so bleiben 7 Fälle übrig, von denen 5 eine erhebliche Steigerung der Verbrennungen anzeigten. Auch *Aub* und *Du Bois*[3]), welche 2 Jahre danach Untersuchungen über dieselbe Frage anstellten, schlossen in ihre 12 Versuche Nephritiker mit Ödemen und Dyspnoe ein. Abgesehen von 4 ödematösen Kranken mit Erniedrigung hatten diese Autoren 3 mal Erhöhungen beobachtet, die übrigen Kranken zeigten Werte innerhalb der normalen Grenzen. Von den 3 Fällen mit Erhöhung bleibt jedoch für unsere Frage nur einer übrig, da die anderen beiden wegen einer gleichzeitig bestehenden Thyreotoxicose bzw. Dyspnoe auszuschließen sind. Eine ausgesprochene Urämie zeigte normale Werte. Das gleiche Verhalten bei Urämie beschreibt *Grafe*[4]), der in 3 Fällen keine wesentliche Abweichung von der Norm nachweisen konnte. Er kommt zu dem Schluß, daß Stoffwechselsteigerungen bei schweren Nierenerkrankungen nur ausnahmsweise und nur da auftreten, wo der Blutdruck besonders hoch ist, während die Niereninsuffizienz als solche im Gegensatz zu den experimentell erzeugten Nierenerkrankungen beim Tier den Gesamtstoffwechsel unbeeinflußt läßt. In gewissem Gegensatz hierzu stehen wiederum die in neuerer Zeit von *Mannaberg*[5]) veröffentlichten Befunde, der von 8 schweren Nephritikern bei 5 deutliche Erhöhung fand. Offenbar sind aus seiner Untersuchungsreihe die Dyspnoiker ausgeschlossen worden, wie nach den den Versuchen beigefügten Auszügen aus der Krankengeschichte

zu schließen ist. Somit ist also die Frage nach dem Einfluß der Nierenerkrankungen auf den Stoffwechsel noch keineswegs abgeschlossen und durch die Mannabergschen Resultate eigentlich von neuem wieder aufgeworfen worden. Wir glauben daher an dieser Stelle, als kleinen Beitrag hierzu, einige eigene Beobachtungen zur Kenntnis bringen zu dürfen, die wir im Laufe eines Jahres zu machen Gelegenheit hatten, ohne indessen schon jetzt ein abschließendes Urteil fällen zu wollen.

Von dem großen Krankenmaterial, das uns zur Verfügung stand, bleiben für die vorliegende Frage nur 20 Fälle übrig, weil wir alle anderen wegen der gleichzeitig bestehenden Ödeme bzw. der Dyspnoe oder sonstiger bestehender störender Begleitumstände ausschalten müssen. Die Untersuchungen wurden mit dem Zuntz-Geppertschen Apparat mit doppelter Kontrollableitung ausgeführt. In den meisten Fällen wurden die Untersuchungen 3—4 mal wiederholt, so daß eine Verfolgung des Verhaltens des Gaswechsels im Verlaufe der Erkrankung möglich war.

Von den genannten Fällen zeigen 4 sehr deutliche Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs (bis zu 327 ccm O_2 in der Minute und 5,0 ccm O_2 auf Minutenvolumen und kg-Körpergewicht bezogen). Es handelt sich hier um sehr schwere Fälle, die kurze Zeit danach ad exitum kamen. Von zwei weiteren schweren Fällen, auf die noch kurz eingegangen werden soll, zeigte der eine anfangs normale, der andere niedrig liegende Werte, die übrigen 14 betrafen mittelschwere Patienten mit Resultaten innerhalb normaler Grenzen. Besonders interessant war uns die Beobachtung, daß mit einer Verschlechterung des klinischen Bildes ein Steigen des Sauerstoffverbrauchs einherging; sowohl bei den Fällen mit erhöhten Werten wie bei den übrigen. Die beiden vorher erwähnten Fälle seien hier zur Illustration des Fortschreitens des Sauerstoffverbrauchs kurz aufgeführt:

Fr. Kl., 43 Jahre, Diagnose: Schrumpfniere. Früher gesund. Vor 8 Jahren wegen starker Kopfschmerzen längere Zeit bettlägerig; damals wurde Eiweiß im Urin festgestellt. Seitdem hatte Pat. häufig heftiges Nasenbluten, der Urin war zeitweise leicht blutig gefärbt. Allmähliche Verschlechterung des Sehvermögens. Wird wegen starker Kopfschmerzen in die Klinik aufgenommen. Guter Ernährungszustand, blaß, Zunge belegt, keine Ödeme, Herz etwas nach links verbreitert, paukende Töne, Puls kräftig, 76, stark gespannt, Blutdruck 250/145 mm Hg. Urin: Alb. ++, im Sediment Erythrocyten ++, Leukocyten (+), Nierenepithelien. Konzentrationsfähigkeit: bis 1012. Wasserversuch: 406 ccm von 1000. Augenhintergrund: beiderseits Neuroretinitis albuminurica. Leber 1 Querfinger unterhalb des Rippenbogens. Übrige Organe o. B. Reflexe: o. B. Rest-N: 77,7 mg.

17. VI. Gaswechsel. Gewicht: 47,5 kg. O_2-Verbrauch pro Minute = 212,89 ccm; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 4,47 ccm.

19. VI. Gaswechsel. Gewicht: 48,1 kg. O_2-Verbrauch pro Minute = 210,06 ccm; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 4,37 ccm.

20. VI. Rest-N = 60,8 mg. Urin: Alb. ++. Sediment: Erythrocyten ++. Nierenepithelien, hyaline Zylinder. Blutdruck: 210/140 mm Hg. Verschlechterung des Allgemeinzustandes. Pat. fühlt sich sehr matt.

24. VI. Gaswechsel. Gewicht: 48,0 kg. O_2-Verbrauch pro Minute = 248,40 ccm; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 5,18 ccm. Blutdruck: 240/145 mm Hg.
27. VI. Weitere Verschlechterung. Pat. ziemlich apathisch. Rest-N = 67,2 mg.
1. VII. Gaswechsel. Gewicht: 48,3 kg. O_2-Verbrauch pro Minute = 267,36 ccm; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 5,90 ccm. Blutdruck: 220/150 mm Hg.
10. VII. Pat., die bis dahin sehr ruhig war, klagt über Hautjucken, ist gelegentlich verwirrt; da die Verschlechterung zunimmt und die Verwandten die Patientin zu Hause haben möchten, entlassen.

Fr. M., 36 Jahre. Diagnose: Schrumpfniere. Als Kind immer kränklich, viel Magen- und Darmstörungen. Oft Halsentzündungen. Im Februar 1923 Kopfschmerzen und Erbrechen; 2 Monate im Krankenhaus; nach 3 Monaten gebessert entlassen. Sehstörungen und erneute Kopfschmerzen. Aufnahme in die Klinik am 14. XI. 1923. Mäßiger Ernährungszustand, keine Ödeme, Zunge belegt, Herz nach links mäßig verbreitert, systolisches Geräusch über allen Ostien, Puls gespannt, 92, Blutdruck 210/190 mm Hg. Urin: Alb. ++ 1,5 prom. Sediment: Erythrocyten ++, Leukocyten +, Nierenepithelien +, hyaline und granulierte Zylinder. Wasserversuch: 615 ccm von 1000 in 4 Stunden. Konzentrationsversuch: bis 1010. Rest-N im Serum 44,8 mg. Augen: beiderseits Neuroretinitis albuminurica. Übrige Organe o. B. Reflexe normal.
22. XI. 1923. Gaswechsel. Gewicht: 50,0 kg. O_2-Verbrauch pro Minute = 140,77 ccm; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 2,51 ccm. Im Laufe der Beobachtung tritt eine deutlich zunehmende Verschlechterung ein; Pat. wird allmählich sehr apathisch, schläft viel, fühlt sich außerordentlich matt.
24. XI. 1923. Gaswechsel. Gewicht: 50,6 kg. O_2-Verbrauch pro Minute = 163,96 ccm; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 3,34 ccm.
6. XII. 1923. Gaswechsel. Gewicht: 50,7 kg. O_2-Verbrauch pro Minute = 183,29 ccm; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 3,61 ccm.
7. I. 1924. Präurämischer Zustand. Rest-N = 96,0 mg.
19. I. 1924. Gaswechsel. Gewicht: 51,0 kg. O_2-Verbrauch pro Minute = 200,26 ccm; O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 3,93 ccm. Pat. wird auf Wunsch der Angehörigen nach Hause entlassen.

Gewissermaßen als Gegenstück zu diesem Anstieg bei Verschlechterung beobachteten wir in den Fällen, die während der ganzen Beobachtungsdauer sich nahezu unverändert gehalten hatten, ein Gleichbleiben der Werte von Anfang bis zum Schluß, während wir bei 2 als wesentlich gebessert entlassenen Fällen eine deutliche Abnahme konstatieren konnten.

Wir möchten annehmen, daß in diesem Verhalten eine Gesetzmäßigkeit liegt und es bei der Untersuchung von Nierenkranken am Gaswechselapparat weniger auf die Betrachtung der Höhe der Werte an sich als auf den Verfolg des Verhaltens dieser Werte im Laufe einer längeren Beobachtungsdauer ankommt. Weitergehende Schlüsse zu ziehen, scheint uns, wie gesagt, noch verfrüht. Wir möchten nur zu der Frage, was den Anstieg der Sauerstoffwerte bedingt, bemerken, daß wir die Rolle der Blutdruckerhöhung, auf die von anderer Seite Gewicht gelegt wird, nicht besonders hoch einschätzen möchten. *Mannaberg* hat zwar bei blanden Hypertonien Steigerungen beschrieben, es handelt sich aber stets um solche Fälle, die mit Tachykardie vergesellschaftet

waren („Hochdrucktachykardie"), und für deren Stoffwechselsteigerung eine Thyreotoxicose verantwortlich gemacht wird. Über das Verhalten von Hypertonikern mit normaler oder etwas herabgesetzter Pulsfrequenz belehrte uns eine Anzahl eigener Versuche, daß hier die Werte innerhalb normaler Grenzen lagen. Drei Beispiele seien hiervon angeführt:

Herr A.: Hypertonie, Blutdruck 200/125 mm Hg. Gaswechsel: Gewicht 68,7 kg, O_2-Verbrauch pro Min. = 204,00 ccm, O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 2,96 ccm.

Frau Bu.: Hypertonie, Blutdruck über 300/160 mm Hg. Gaswechsel: Gewicht 50,8 kg, O_2-Verbrauch pro Minute = 186,41 ccm, O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 3,67 ccm.

Frau Kr.: Hypertonie, Blutdruck 220/120 mm Hg. Gaswechsel: Gewicht 59,7 kg, O_2-Verbrauch pro Minute = 168,51 ccm, O_2-Verbrauch pro Minute und Kilogramm = 2,84 ccm.

Außerdem war das Verhalten des Blutdrucks durchaus nicht der Höhe des O_2-Verbrauchs parallel, sondern der Blutdruck ging mehrfach herunter, trotz gleichzeitiger Vermehrung der Verbrennung. Auch im Verhalten des Eiweißumsatzes konnten wir keine Anhaltspunkte finden. Es sind solche auch im allgemeinen nach früheren Untersuchungen anderer Autoren nicht zu erwarten.

Am ehesten scheint uns die Annahme berechtigt, daß die gefundenen Veränderungen in zentralen Störungen als Zeichen einer allgemeinen Vergiftung aufzufassen sind. Dies spräche dann im Sinne der Annahme *Grafes*, daß die Niereninsuffizienz an sich keine Stoffwechselsteigerung macht, und die Steigerung würde nur mittelbar mit der Nierenschädigung auf dem Wege einer toxisch-bedingten Erregung des zentralen Stoffwechselzentrums zusammenhängen. Hierüber sind Untersuchungen im Gange.

Literatur.

[1]) *Hannover*, Zeitschr. f. Biol. **16**, 542. 1878. — [2]) *Peabody*, *Meyer* und *Du Bois*, Arch. of internal med. **17**, 980. 1916. — [3]) *Aub* und *Du Bois*, Arch. of internal. med. **19**, 865. 1918. — [4]) *Grafe*, Die pathologische Physiologie des Gesamt- und Kraftstoffwechsels usw. Sonderdruck aus Asher-Spiro, Ergebn. d. Physiol. **30**, II. J. F. Bergmann 1923. — [5]) *Mannaberg*, Wien. klin. Wochenschr. **4**, 84. 1924.

(Aus der Universitäts-Kinderklinik in Köln. — Direktor: Geh.-Rat Prof. *Siegert*.)

Untersuchungen über die Säureausscheidung im kindlichen Harn.

I. Mitteilung: Über die Urinazidität und ihre Bestimmung.

Von

Dr. Joachim Brock,

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 1. August 1924.*)

Das Problem der sog. Aziditätsbestimmung im Urin schien mit den Arbeiten von *Naegeli*[11]) und *Moritz*[10]) zu einem gewissen Abschluß gelangt. Erst die neue physikalisch-chemische Ära, welche einen tieferen Einblick in die den Aziditätsverhältnissen zugrunde liegenden Gesetzmäßigkeiten vermittelte, führte zu neuen Ergebnissen. Dieselben haben jedoch in der Klinik teils noch nicht die gebührende Beachtung gefunden, teils haben sie hier zu Methoden geführt, die mir unter physiologischen Verhältnissen nicht einwandfrei zu sein scheinen. Indem wir dieses im folgenden erörtern, wird sich gleichzeitig die Gelegenheit ergeben, einige neue Arbeitsweisen vorzuschlagen.

Da sich die Aziditätsverhältnisse des Urins nur im Rahmen der gesamten Säureregulation des Organismus würdigen lassen, muß diese zuerst kurz besprochen werden.

Physiologische Einleitung.

Die modernen Untersuchungsmethoden haben die physiologisch außerordentlich wichtige Tatsache ergeben, daß die sog. „aktuelle Reaktion" des Blutes in einer Breite reguliert wird, welche fast innerhalb der Fehlergrenzen unserer Meßmethoden liegt, so daß sie praktisch also konstant ist. Aktuelle Reaktion bedeutet dasselbe wie „Wasserstoffionenkonzentration", und man meint damit die molare Konzentration der Wasserstoffionen in einer Lösung. Das Symbol dafür ist $[H^{\cdot}]$., abgekürzt h. Da dieses ein sehr unhandlicher Wert ist (bei neutraler Reaktion, bei welcher gleichviel H- und OH-Ionen vorhanden sind, sind die H-Ionen z. B. $\frac{1}{10\,000\,000}$ molar, $[H^{\cdot}]$ also $= 10^{-7}$), rechnet man nach dem Vorgange von *Sörensen* mit dem negativen Logarithmus von $[H^{\cdot}]$, dem sog. Wasserstoffexponenten (Symbol p_h). Dieser beträgt bei neutraler Reaktion 7,0. Die aktuelle Reaktion des Blutes ist schwach alkalisch, die Wasserstoffionenreaktion also geringer als bei neutraler Reaktion. $[H^{\cdot}]$ ist $= 4 \cdot 10^{-8}$, $p_h = 7{,}4$.

Die Konstanz dieser Reaktion, welche eine absolute Lebensnotwendigkeit zu sein scheint, wird nun durch zahlreiche ineinandergreifende Einrichtungen gewährleistet:

1. Die sog. Pufferwirkung der Blutsalze. Man bezeichnet als „Puffergemische" Lösungen, welche eine schwache Säure und eines ihrer Alkalisalze enthalten, weil sie die Eigenschaft haben, Einwirkungen auf ihre aktuelle Reaktion weitgehend „abzupuffern". Denken wir uns zwei Lösungen, beide neutral reagierend. Die eine enthält Kochsalz gelöst, die zweite Kohlensäure und Natriumbicarbonat, in bestimmtem Verhältnis zueinander. Fügen wir jetzt zu beiden etwas Essigsäure, so schnellt die aktuelle Reaktion der ersten Lösung sofort ins stark saure Gebiet empor. In der zweiten Lösung dagegen tritt sofort folgende Reaktion ein: 2 Mol $NaHCO_3$ + 1 Mol. H_2CO_3 + 1 Mol. CH_3COOH = 1 Mol. CH_3COONa + 1 Mol. $NaHCO_3$ + 2 Mol. H_2CO_3. D. h. die stärkere zugefügte Säure, die Essigsäure, verschwindet, indem sie die schwächere Säure, die Kohlensäure, aus ihrer Alkalibindung verdrängt und dadurch neutralisiert wird*). Es entsteht dabei ein weiteres Mol. der schwächeren Säure. Die Verschiebung der aktuellen Reaktion ist also nur gering, zumal die Säurewirkung der schwächeren Säure durch ihr in der Lösung vorhandenes Alkalisalz abgestumpft wird. (Gibt man nämlich zu einer schwachen Säure, z. B. einer 0,1 molaren Milchsäurelösung, soviel Kochsalz, daß dessen Konzentration in der Lösung auch 0,1 molar ist, so bleibt die aktuelle Reaktion der Lösung praktisch unverändert. Fügt man dagegen ebensoviel milchsaures Natrium hinzu, so wird, obgleich dieses praktisch auch völlig neutral reagiert, die Wasserstoffionenkonzentration der Lösung um das $2^1/_2$fache vermindert, und ihr p_h steigt infolgedessen von 2,4 auf 3,8. Dies hat darin seine Ursache, daß die an sich schon geringe Dissoziation einer schwachen Säure durch die Gegenwart eines ihrer Alkalisalze noch weiter herabgedrückt wird.) $\frac{H_2CO_3}{NaHCO_3}$ ist nun auch der Hauptpuffer des Blutplasmas, denn von der Kohlensäure des Blutes sind etwas über 7% in freier Form, der Rest als Bicarbonat vorhanden. In der molaren Konzentration tritt demgegenüber der Phosphatpuffer des Blutes, $\frac{NaH_2PO_4}{Na_2HPO_4}$, stark zurück. Bei der aktuellen Reaktion des Blutes sind vom Phosphat etwa 20% als primäres, der Rest als sekundäres Salz vorhanden. (Man muß für diese Betrachtung das primäre Phosphat als Säure auffassen — $H^+NaHPO_4^-$ —, das sekundäre als ihr Alkalisalz.)

2. Die geschilderte Pufferwirkung wird noch erheblich verstärkt durch die Eiweißsubstanzen des Blutes, insbesondere durch das Hämoglobin der Erythrocyten (wie zuerst *Hasselbalch*[5]) gezeigt hat). Zwischen diesen und dem Plasma findet ein dauernder Ionenaustausch statt, teleologisch gesprochen: im Dienste der Aciditätsregulation. Physikochemisch beruht dies darauf, daß die Eiweißkörper als „Ampholyte" (eine Eigenschaft, die sie wahrscheinlich den sie konstituierenden Aminosäuren verdanken), je nach der Reaktion ihrer Umgebung mehr als Basen oder mehr als Säuren auftreten und demnach mehr Anionen oder Kationen binden.

3. Die Pufferwirkung allein würde aber die aktuelle Reaktion des Blutes bei weitem nicht konstant erhalten können, wenn nicht Lungen und Nieren in hervorragender Weise der Säureausscheidung dienten. Diese Konstanz wird näm-

*) Ganz analog bewirkt Zusatz von Natronlauge in der ersten Lösung eine starke Alkalisierung, in der zweiten folgende Umsetzung: 1 Mol. $NaHCO_3$ + 2 Mol. H_2CO_3 + 1 Mol. $Na(OH)$ = 2 Mol. $NaHCO_3$ + 1 Mol. H_2CO_3 + 1 Mol. H_2O. Auch hier „verschwindet" die zugesetzte starke Lauge also.

lich ganz überwiegend durch Säuren bedroht. Allerdings unterscheidet man ja „saure" und „basische" Kostformen. Diese Unterscheidung bezieht sich aber nur auf die *Asche* der betreffenden Nahrungsmittel, welche sauer ist bei Fleisch und Cerealien, alkalisch bei den übrigen Vegetabilien. Im Grunde genommen ist aber, vom Standpunkt des Stoffwechsels betrachtet, jede Kost „sauer". Denn bei der oxydativen Spaltung der eigentlichen Nährstoffe jenseits des Magendarmkanals treten überwiegend ziemlich starke Säuren auf. Die bei der vollständigen Verbrennung schließlich übrigbleibende Kohlensäure ist zwar bedeutend schwächer als jene, aber trotzdem in dieser übergroßen Menge für den Organismus unerträglich. Indem sie durch die Lungenatmung, für welche nach *Winterstein*[16]) die aktuelle Reaktion des Blutes das regulierende Prinzip ausmacht, entfernt wird, wird der Körper dauernd von großen, überschüssigen Säuremengen befreit. Aber auch, wenn im Körper sich stärkere, nicht, wie die Kohlensäure, „flüchtige" Säuren anhäufen — man nennt das „Acidose" —, tritt die Atemregulation in Kraft. Denn diese Säuren verdrängen natürlich (ganz entsprechend der oben entwickelten Gleichung) die Kohlensäure aus ihrer Alkalibindung, es entsteht überschüssige freie Kohlensäure, und diese wird durch etwas stärkere Atmung entfernt. (Es ist klar, daß dem Grade der Acidose also eine Verminderung des Kohlensäuregehaltes des Blutes parallel gehen muß).

4. Auch die Nieren sind ein Säureausscheidungsorgan, denn die aktuelle Reaktion des frisch gelassenen Harns ist fast immer saurer als die des Blutes, fast nie — nach einigen Autoren: nie — alkalischer als dieselbe. Auf die besonderen Verhältnisse des Urins kommen wir ja unten ausführlich zurück.

5. Als letztes uns bekanntes Mittel zum Schutze gegen Übersäuerung hat der Organismus schließlich noch die Ammoniakproduktion. Wie die Harnstoffbildung von dem bei der Desamidierung der Aminosäuren entstehenden Ammoniak ihren Ausgang nimmt, so kann dieser Prozeß im Organismus augenscheinlich auch rückwärts verlaufen, wobei dann aus dem neutralen Harnstoff wieder Ammoniak entsteht, welches Säuren neutralisieren kann. Während man bisher allgemein annahm, daß sich dieser Vorgang im intermediären Stoffwechsel abspielt, bringen in neuester Zeit einige Autoren gute Gründe dafür bei, daß er sich erst in den Nierenzellen vollzieht*). Vom Standpunkte des Stoffwechsels kommt schließlich beides auf dasselbe hinaus. Der Organismus ist durch diesen Mechanismus in der Lage, in weitem Umfange soviel fixe Alkalien einzusparen, als es dem Grade der ihn schon physiologisch bedrohenden Acidose entspricht.

Es könnte scheinen, als würde bei einem Zusammenspiel so vieler regulierender Mechanismen das Studium der Aciditätsverhältnisse allein des Urins keine lohnende Aufgabe sein. Das Gegenteil ist der Fall aus mehreren Gründen. Erstens scheint die Erfahrung zu lehren, daß bei einer Mehrbeanspruchung der Aciditätsregulation immer sämtliche Regulationseinrichtungen einen erhöhten Wirkungsgrad zeigen, sofern nur die betreffenden Organe selber normal funktionieren, so daß man im allgemeinen schon aus dem Studium eines einzigen Mechanismus auf die „Richtung des Stoffwechsels" schließen kann. Zweitens bietet das Studium des Urins einen besonderen Vorteil infolge der Fähigkeit der Niere, Stoffe zu konzentrieren. Denn wenn, wie wir sahen, der Urin fast immer saurer ist als das Blut, so bedeutet das doch, daß die Niere nicht nur, im Dienste der osmotischen Regulation, z. B. Kochsalz und Harnstoff, sondern auch, im Dienste der Aciditätsregulation, Säuren konzentrieren kann. Wie nun bei reichlicher Kochsalzaufnahme der Kochsalzspiegel des Blutes kaum ansteigt, während der Kochsalzgehalt des Tagesurins vielleicht eine Verdoppelung erfährt, so können wir erwarten, auch wenn Blut oder Atemluft noch ein wenig verändertes Verhalten zeigen, bei Untersuchung

*) Vgl. die Arbeiten von *Nash* und *Benedict*[12]) sowie von *Ambard* und *Schmid*[1]).

der Aciditätsverhältnisse des Urins schon stärkere Ausschläge zu erhalten. Als wichtigstes Moment zugunsten des Urins möchte ich schließlich das „stoffliche" anführen. Wir werden meiner Ansicht nach beim Studium des Säurestoffwechsels bald auf ein totes Gleis kommen, wenn die Klinik über der physikalischen Chemie weiterhin die physiologische Chemie vergißt. Die, ich möchte sagen: formale, Analyse der Aciditätsverhältnisse als solcher muß aber mit der stofflichen Analyse der Säureträger Hand in Hand gehen, wenn unser Verständnis von dem physiologischen Geschehen im Organismus wirklich in fruchtbarer Weise gefördert werden soll. In den meisten neueren Arbeiten wird das stoffliche Moment überhaupt nicht berücksichtigt, oder es wird, wie wir noch sehen werden, auf Grund irriger Vorstellungen in einseitiger Weise abgetan. Es ist nun klar, daß aus quantitativen Gründen für die stoffliche Analyse der Aciditätsverhältnisse überhaupt nur der Urin in Frage kommt.

Die Feststellung des „Säureüberschusses".

Wenn wir uns jetz der Besprechung der letzteren zuwenden, so sei vorausgeschickt, daß der Urin gerade so eine Pufferlösung darstellt wie das Blut, daß wir ihn als eine Lösung schwacher Säuren und ihrer Salze auffassen können. Die starken im Urin ausgeschiedenen Säuren (Salzsäure und Schwefelsäure) können bei dieser Betrachtungsweise unberücksichtigt bleiben, weil sie ja auch im Blute nur als Neutralsalze vorkommen. Das gegenseitige Verhältnis der schwachen Säuren zu ihren Salzen ist nun durchaus kein gleichgültiges, von ihm hängt vielmehr die aktuelle Reaktion einer Pufferlösung ab. Und zwar gilt, wenn wir die freie Säure als SH, ihr Salz als BS, die Dissoziationskonstante der betreffenden Säure als K bezeichnen, folgende wichtige Gleichung:

$$[H] = \frac{[SH]}{[BS]} \cdot K .$$

In dieser Gleichung spielt, wie man sieht, die Konzentration keine Rolle, sondern es kommt nur auf das gegenseitige molare *Verhältnis* von Salz und Säure an. Das gilt für die aktuelle Reaktion, aber natürlich nicht für die Pufferkraft einer solchen Lösung. Wir sahen oben, daß 1 Mol starker Säure in einer Pufferlösung 1 Mol des Alkalisalzes zum Verschwinden bringt und 1 Mol der schwachen Säure neu entstehen läßt. Je größer nun die molare Gesamtkonzentration von Salz und Säure ist, um so geringer wird die durch diesen Vorgang bewirkte Verschiebung ihres gegenseitigen molaren Verhältnisses sein, um so geringer dementsprechend die Änderung in der Wasserstoffionenkonzentration der Lösung. Die Pufferkraft geht also gerade der Konzentration der Pufferlösung parallel.

Auf was es, vom Standpunkte des Stoffwechsels betrachtet, bei der Aciditätsanalyse des Urins in erster Linie ankommt, läßt sich vielleicht so definieren: Es soll der Säureüberschuß, den der Organismus durch die Nieren ausscheidet, quantitativ bestimmt werden. So einleuchtend

dies klingt, so enthält diese Aufgabe doch ein theoretisches Problem, dessen wahren Sinn man erst vor gar nicht langer Zeit erkannt hat. Das eine ist jedenfalls klar, daß die moderne Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration des Urins allein die gestellte Aufgabe nicht erfüllt. Es enthalten nämlich 2 l Urin vom gleichen p_h gleich viel Wasserstoffionen — denn definitionsgemäß drückt das Symbol [H˙] ja deren molare Konzentration aus —, auch wenn die Konzentration der Pufferbestandteile in dem einen Urin 5 mal so hoch ist wie in dem anderen. Dies beruht aber auf rein physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten; es liegt auf der Hand, daß sich der Organismus trotzdem mit dem konzentrierten Urin von viel mehr überschüssigen Säuremengen befreit hat. Daraus folgt, daß zur Beantwortung unserer Frage dem Titrationsverfahren der Vorzug gebührt, denn nur dieses kann die Pufferkraft und damit auch die Konzentration der puffernden Bestandteile einer Lösung erfassen. (Die Titration eines Puffergemisches ist nämlich nichts anderes, als eine Messung seiner Pufferkraft: man stellt fest, wieviel Lauge bzw. Säure man zugeben muß, um die aktuelle Reaktion der Lösung bis zu dem Punkte, der dem Umschlagspunkte des verwendeten Indikators entspricht, zu verschieben). Trotzdem konnte das Titrationsverfahren in seiner alten Form auch nicht zum Ziele führen. Man hatte richtig erkannt, daß der Urin ein Gemisch von primären und sekundären Phosphaten enthält, und bemühte sich bei der Titration der „freien Säure" mittels Lauge und Phenolphthalein, die ersteren möglichst quantitativ zu erfassen. Man war sich aber noch nicht darüber klar*), daß die so ermittelte „Titrationsazidität" über die Säureausscheidung als *solche* noch garnichts aussagt, wenn man nicht außerdem durch Titration mit Säure feststellt, wieviel *alkalisches* (sekundäres) Phosphat der Urin *gleichzeitig* enthält. Aber auch dieses führt wenig weiter, solange man nur beide Titrationswerte als „Säuren- bzw. Basenbindungsvermögen" (*Friedenthal*) einfach nebeneinanderstellt. Erst *Michaelis*[9]) fand im Prinzip die richtige Lösung, indem er beide Werte unter dem Gesichtspunkte der aktuellen Reaktion des *Blutes* einander gegenüberstellte. Vom physiologischen Standpunkte aus kann man nämlich von einer Säureausscheidung im Urin nur dann sprechen, wenn die aktuelle Reaktion des Urins saurer ist als die des Blutes ($p_h = 7{,}4$). Dieses wird dann der Fall sein, wenn im Urin das Verhältnis der Puffersäuren zu ihren Salzen (im Vergleich zum Blute) zugunsten der Säuren verschoben ist. Nur dieser *Über-*

*) Obgleich schon *Naegeli* (l. c.) schreibt: „Es kann nun *für gewisse Zwecke* wertvoll sein, auch noch die Frage zu beantworten, wieviel Säure einem Urin zugesetzt werden muß, bis freie Säure auftritt ... Durch diese Titration bewirken wir die Umlagerung der sekundären Phosphate in saure Salze ... Je mehr HCl nötig für das Auftreten freier Säure, um so mehr sekundäre Salze sind vorhanden."

schuß an Puffersäuren, der die aktuelle Reaktion des Urins *saurer* macht als die des Blutes, ist im physiologischen Sinne „Säureausscheidung". Sie kann z. B. bei einem schwächer sauren, konzentrierten Urin größer sein, als bei einem stärker sauren, wenig konzentrierten.

Wie können wir nun diesen Säureüberschuß feststellen? Wären die Phosphate die einzigen puffernden Bestandteile des Urins, so wäre die Sache überaus einfach. Man braucht nur durch Titration mit Lauge und Phenolphtalein die primären, durch Titration mit Säure und Methylorange (M.O.) die sekundären Phosphate festzustellen. Das gegenseitige Verhältnis beider bei einem p_h von 7,4 ist bekannt. Aus einem einfachen Rechenexempel geht dann der eventuelle „Überschuß" des betreffenden Urins an primärem Phosphat, also die Säureausscheidung im oben definierten Sinne, hervor. Seitdem *Michaelis* (l. c.) dieses Verfahren beiläufig empfohlen hat, baut sich ein großer Teil der klinischen Arbeiten (in der pädiatrischen Literatur besonders solche von *György*[1]) und *Vollmer*[15]) auf demselben auf. Trotzdem ist es, auf den Urin angewendet, falsch, weil hier ganz andere Voraussetzungen bestehen. Daß der Harn außer dem primären Phosphat noch Kohlensäure, Oxalsäure und Harnsäure enthält, die zusammen mit ihren Salzen Puffereigenschaften entfalten, ist allgemein bekannt. Deren Menge ist aber im Urin verhältnismäßig gering. Wenig bekannt ist es hingegen, daß der Urin noch *große* Mengen *un*bekannter schwacher Säuren und ihrer Salze enthalten muß, obgleich immer wieder Autoren auf dieses Faktum hingewiesen haben. Ich zitiere hier nur *Pfaundler*[13]) aus dem Jahre 1901:

„Diese Gesamtbasenkapazität*) stimmt nun unter gewöhnlichen Verhältnissen mit der Basenkapazität der Harnphosphate durchaus nicht überein, sondern übertrifft letztere oft beträchtlich. Auf diesen Umstand muß man bei vergleichenden Aziditätsbestimmungen aufmerksam werden (S. 282). Der Vergleich der Basenkapazität der Phosphate mit der Gesamtbasenkapazität lehrt die schon oft konstatierte Tatsache, daß letztere die erstere erheblich übertrifft, daß also neben den Phosphaten noch andere (unbekannte) Träger von vertretbaren Wasserstoffatomen im Harne vorhanden sind (S. 312)". Und doch hätten die erwähnten Autoren, welche mit der Summe der beiden Titrationswerte im Urin ständig als „Gesamtphosphat" rechnen, das gleiche gerade aus ihren eigenen Zahlen ersehen können. Denn ihre „Gesamtphosphat"-Werte sind meist 2—3 mal so hoch, wie es nach den Ernährungsverhältnissen der betreffenden Säuglinge zu erwarten wäre. Im übrigen braucht man natürlich nur in Urinen, an denen man die erwähnte Titration ausführt, gleichzeitig wirkliche Phosphatbestimmungen (z. B.

*) Diese ermittelte *Pfaundler* durch ein Titrationsverfahren, bei dem er auf indirektem Wege die Titration der Phosphate bis zur Umwandlung in das tertiäre Salz führte.

durch Titration mit Uranylazetat) vorzunehmen, wie ich dieses in 20 Tagesurinen gemacht habe. Der angebliche Gesamtphosphat-Wert erweist sich dann meist als mindestens doppelt so hoch wie der richtige Wert. Der Umstand, daß im Urin außer den Phosphaten noch große Mengen unbekannter schwacher Säuren vorhanden sind, macht also anscheinend hier die Anwendung des erwähnten Titrationsverfahrens unmöglich. Dies hat folgenden Grund:

Wir erinnern uns an die oben angeführte Gleichung: $[H] = \frac{[SH]}{[BS]} \cdot K$.

Aus ihr leiten wir jetzt die weitere wichtige Tatsache ab, daß bei einer bestimmten Wasserstoffzahl das Verhältnis von freier zu gebundener Säure ganz von der Dissoziationskonstanten der betreffenden Säure abhängt. Es beträgt beispielsweise bei $p_h = 6{,}0$ die freie Säuremenge, in Prozenten der Gesamtmolen berechnet, in einem Gemisch von Phosphat 87%, von Azetat etwas über 5%, von Laktat 0,6%. Umgekehrt ist natürlich bei einem gegebenen Verhältnis von freier zu gebundener Säure, je nach der Dissoziationskonstanten derselben, die aktuelle Reaktion einer Pufferlösung ganz verschieden! Die in Frage stehende Titration beruht nun darauf, daß am Umschlagspunkte des Phenolphtaleins ($p_h = 9{,}0$) Phosphat gerade ganz in die sekundäre Form, der gebundenen Säure entsprechend, am Umschlagspunkte des M.O. ($p_h = 4{,}4$) ganz in die primäre Form, der freien Säure entsprechend, verwandelt ist. Die Summe der zwischen den beiden Umschlagspunkten verbrauchten Lauge- und Säuremolen entspricht also genau den vorhandenen Phosphatmolen, deren Bestimmung ist infolgedessen eine quantitative. Ein solches Verhalten zeigen aber natürlich nur Säuren mit derselben Dissociationskonstanten wie das primäre Phosphat, p_k*) = 6,70. Die unbekannten organischen Säuren des Harns stehen jedoch, wie ich zeigen konnte, in ihrer Stärke zwischen den beiden anderen oben angeführten Säuren, Essigsäure ($p_k = 4{,}70$) und Milchsäure ($p_k = 3{,}80$). Es ist klar, daß sie also durch die besprochene Titration nicht annähernd erfaßt werden. Sind doch bei einem p_h von 4,4, dem Umschlagspunkte des M.O., in einem Azetatgemisch erst 70%, in einem Laktatgemisch erst 20% der Säure frei. *Man bestimmt also bei Anwendung dieser sog. „Phosphatbestimmung" im Urin weder die Phosphate allein, noch die Gesamtmenge der schwachen Säuren überhaupt, sondern einen dazwischen liegenden, gar nicht genau zu definierenden Wert*! Und da im Urin nicht allein das gegenseitige Mengenverhältnis von Phosphaten und organischen Säuren, sondern auch die Stärke der letzteren schwankt, so ist der Bestimmungsfehler nicht einmal konstant, so daß die erhaltenen (falschen) Werte, streng genommen, untereinander nicht vergleichbar sind!

*) p_k verhält sich zu K, wie p_h zu [H.], ist also der negative Logarithmus der Dissoziationskonstanten K.

Erschwerend kommt hinzu, daß das Titrationsverfahren im Harn auch technisch nicht exakt ausführbar ist. Die Autoren, welche die Unschärfe des M.O.-Umschlages im Urin bemängelten, haben diese gewöhnlich auf die störende Eigenfarbe desselben geschoben. Ich habe jedoch in farblosen Puffergemischen, deren Zusammensetzung dem Urin nachgebildet war (vgl. die Tab. I), genau das gleiche Verhalten des Indicators gefunden wie im Urin. Bevor diese Gemische mit M.O. titriert wurden, probierte ich in dem zur kolorimetrischen p_h-Bestimmung dienenden Komparator nach *Michaelis* jeweils genau aus, wieviel HCl erforderlich war, um ihr p_h bis 4,4 zu verschieben. Bei ihrer Titration mit M.O. tritt die erste Änderung der Goldfarbe des Indicators schon bei der Hälfte der zu verbrauchenden Säuremenge (zirka $3^1/_3$ ccm) ein! Von da an zeigt der Indicator ein ganz allmählich zunehmendes Orange, hält dieses lange unverändert fest, um schließlich ebenso allmählich in Orangerot überzugehen. Wann das im Gebiet des deutlichen Orange liegende Ende der Titration erreicht ist, bleibt ganz ungewiß Dem gegenüber erzeugt bei entsprechender Titration von reiner Phosphatlösung erst der vorletzte *Tropfen* die erste Farbänderung, der letzte deutliches Orange und schon beim nächsten und übernächsten *Tropfen* geht dieses in Orangerot über. Es liegt nahe, die Unschärfe des Umschlages im ersteren Falle folgendermaßen zu erklären: Die Pufferkraft eines Puffergemisches ist am größten, wenn seine aktuelle Reaktion der Dissoziationskonstanten der betreffenden schwachen Säure entspricht, wenn also $[H] = K$ ist. Dies ist der Fall, was übrigens *auch* aus unserer Gleichung hervorgeht, wenn die Menge der gebundenen und der freien Säure genau gleich ist, also in der Mitte des Titrationsbereiches. Oberhalb und unterhalb der Mitte nimmt die Pufferkraft erst ganz allmählich, dann schneller ab, um an den Endpunkten, wo fast nur gebundene oder fast nur freie Säure vorhanden ist, ganz gering zu werden. An diesen werden deswegen mit kleinen Mengen starker Lauge bzw. Säure große p_h-Strecken durchschritten. Weiter nichts als das liegt aber einem „scharfen" Indicatorumschlag zugrunde! Nach diesem ist es ebenso verständlich, daß der M.O.-Umschlag in reinen Phosphatgemischen scharf ist, wie, daß er in den Modellgemischen bzw. im Urin unscharf ist: dem Titrationsendpunkt der Phosphate entspricht nämlich gerade die Titrationsmitte der hier gleichzeitig vorhandenen organischen Säuren!

Unsere Erörterung war ausgegangen von dem Problem, den Säureüberschuß des Urins (im besprochenen Sinne) festzustellen. Daß seine *Berechnung* auf Grund der kritisierten „Gesamtphosphat"-Bestimmung unmöglich ist, bedarf nach dem Ausgeführten keiner Auseinandersetzung mehr. Wir haben an den erwähnten Modellgemischen nun noch studiert, wie groß im Urin *praktisch* die Fehler sind, die man mit der (vermeintlichen) Titration der primären und sekundären Phosphate und den sich

Tabelle 1.

Art des Gemisches	Verbrauch von ccm 0,1 n Na(OH) bis p_h = 9,0 (Phenolpht.-Umschlag) [= Titrations-acidität]	(p_h 6,35)	Verbrauch von ccm 0,1 n HCl bis p_h = 4,4 (M.O.-Umschlag)**)	Summe = „Gesamt-Phosphat“	Wirklicher Phosphatgehalt	Wirklicher Gehalt an primären Phosphat. (Vergl. mit Titrationsacidität!)	Wirklicher Gehalt an schwachen Säuren überhaupt	p_h berechnet	p_h bestimmt	Säureüberschuß berechnet	Säureüberschuß bestimmt †)
Versuch I.											
20,40 ccm 0,1 Mol. Na_2HPO_4											
11,30 „ 0,1 n Essigsäure											
9,40 „ 0,1 n Milchsäure											
3,00 „ 0,1 n Na(OH)											
Gesamtmenge*) 43 ccm	davon titriert 10,0 ccm	4,30	0	3,70 (3,20)	8,00 (7,50)	4,73	3,50	9,60	6,8 (6,7)	6,35	2,86 (2,95)	3,10
Versuch II.											
10,05 ccm 0,1 Mol. Na_2HPO_4											
10,30 „ 0,1 n Essigsäure											
9,95 „ 0,1 n Milchsäure											
11,25 „ 0,1 n Na(OH)											
Gesamtmenge*) 41,25 ccm	davon titriert 10,0 ccm	2,25	0	3,20 (2,65)	5,45 (4,90)	2,43	1,79	7,34	6,9 (6,85)	6,35	1,27 (1,37)	1,60

*) Die verschiedenen Säuren wurden genau auf dieselbe Natronlauge eingestellt. Ihr Titer war verschieden. Hier ist der bequemeren Übersicht halber angenommen, daß der Titer gleich, aber die Menge verschieden war. Infolgedessen stimmt die „Gesamtmenge“ nicht mit der Summe der hier angegebenen einzelnen Posten überein.

**) Um bei der Titration mit M.O. infolge des unscharfen Umschlages nicht Gefahr zu laufen, die Titration *viel* zu früh zu beenden, macht man lieber den kleineren Fehler, bis zu Orangerot überzutitrieren [wie dies neuerdings auch *Jansen*(6) für den Urin empfiehlt]. Der in Klammern beigefügte Wert entspricht der umständlichen, aber exakten Feststellung des zur Erreichung von p_h 4,4 nötigen Säureverbrauchs im Komparator. Die aus *diesem* Wert sich ergebenden (etwas abweichenden) Zahlen sind weiterhin in Klammern beigefügt.

†) Bestimmung durch direkte Titration mit 0,1 n Na(OH) bis zu einem p_h von 7,4 (siehe weiter unten im Text). — Man kann übrigens noch berechnen, wie groß theoretisch die Summe des Laugen- und Säureverbrauchs zwischen diesem p_h (7,4) und p_h 4,4 sein müßte. (Denn man kennt hier ja genau die Menge der in den 10 ccm enthaltenen Säuren sowie ihre Dissoziationskonstanten.) Diese Berechnung ergab:

Versuch I.

Laugen- bzw. Säureverbrauch zwischen p_h 7,4 und 4,4

theoretisch	6,10 ccm
tatsächlich	6,30 „
Differenz	0,20 ccm

Versuch II.

Laugen- bzw. Säureverbrauch zwischen p_h 7,4 und 4,4

theoretisch	4,19 ccm
tatsächlich	4,25 „
Differenz	0,06 ccm

darauf aufbauenden Berechnungen macht. Tabelle I gibt diese Versuche wieder, so daß sich eine weitere Erläuterung erübrigt. Am größten ist der Fehler gegenüber der direkt gemessenen aktuellen Reaktion, welche fast dreimal so hoch ist wie die errechnete. Doch ergibt auch die Berechnung des Säureüberschusses, besonders im zweiten Versuche, einen recht erheblichen Fehler. Das Errechnungsverfahren derselben enthält übrigens als solches eine methodische Schwierigkeit, auf die wir jetzt eingehen müssen.

Wie schon kurz erwähnt, basiert es auf dem Verhältnis von primärem zu sekundärem Phosphat bei der aktuellen Reaktion des Blutes (p_h = 7,4). Im Prinzip belanglos ist es, daß in den erwähnten Arbeiten hierfür ein Verhältnis wie 1 : 7 eingesetzt wird. Dies steht zwar (infolge eines Druckfehlers?) bei *Michaelis* (l. c.), tatsächlich ist das Verhältnis bei diesem p_h, wie aus der Dissoziationskonstanten des primären Phosphats ohne weiteres abzuleiten ist, und wie auch aus dem Diagramm von *Sörensen* hervorgeht, das *Michaelis* in seinem *später* erschienenem Praktikum abbildet, wie 1 : 4 (genauer wie 1,8 : 8,2). Schwieriger zu entscheiden ist ein zweiter Punkt. Angenommen, eine Lösung enthalte 8 Mol primäres und 2 Mol sekundäres Phosphat (p_h etwa 6,2). Wie groß ist nun der Säureüberschuß dieser Lösung gegenüber einer solchen von p_h 7,4? Die Autoren rechnen folgendermaßen (ich modifiziere ihre Rechnungsart hier nur hinsichtlich der für die aktuelle Reaktion des Blutes angenommenen Verhältniszahlen): Bei einem p_h von 7,4 würde auf die 2 Mol sekundäres Phosphat nur der vierte Teil davon an primärem Phosphat entfallen, das ist 0,5 Mol. Tatsächlich enthält die Lösung aber 8 Mol primäres Phosphat. Säureüberschuß also (8 — 0,5 =) 7,5 Mol. Man kann aber auch so rechnen: Die Lösung enthält 10 Mol Gesamtphosphat. Bei einem p_h = 7,4 würden davon nur 2 auf primäres Phosphat entfallen. Tatsächlich enthält die Lösung 8 Mol primäres Phosphat. Säureüberschuß demnach (8 — 2 =) 6 Mol. Der Unterschied ist beträchtlich und beruht auf folgendem: Die der ersten Rechenweise vorschwebende Phosphatlösung von p_h 7,4 enthält nur 25% von den Gesamtmolen der Ausgangslösung, die übrigen 75% werden, in Form von primärem Phosphat, gewissermaßen als Überschuß daraus fortgewiesen. Beim zweiten Verfahren dagegen wird an den Gesamtphosphatmolen nichts geändert, und der Säureüberschuß von 6 Mol entspricht den Molen Lauge, die ich zufügen müßte, um aus *dieser* Phosphatlösung eine solche von p_h 7,4 zu machen! Ich glaube, daß letztere Methode unserer physiologischen Fragestellung besser entspricht. Denn, was wir wissen wollen, ist doch: wie groß ist der Säureüberschuß als *solcher*, der mit den Puffersystemen des Urins zur Ausscheidung gelangt? Die molare Konzentration der letzteren, die auch stofflichen Momenten ihre Höhe verdanken mag, nehmen wir dabei als gegeben an. Der Streit könnte müßig erscheinen.

Denn im Urin ist eine *Berechnung* des Säureüberschusses aus theoretischen Gründen über*haupt* unmöglich. Er enthält nämlich Puffersysteme mit ganz verschiedener Dissoziationskonstanten, deren molare Konzentration im einzelnen gar nicht bekannt ist. Trotzdem hat die aufgeworfene Frage eine grundsätzliche Bedeutung. Nur die zweite, von uns vertretene Berechnungsweise läßt sich nämlich der einzigen Methode unterlegen, welche übrigbleibt, wenn wir auf eine Feststellung des Säureüberschusses nicht überhaupt verzichten wollen: seiner direkten titrimetrischen Bestimmung. Wenn nämlich der Säureüberschuß des Urins definitionsgemäß der Menge Lauge entspricht, die ich zugeben muß, um seine aktuelle Reaktion bis auf die des Blutes herabzudrücken, so habe ich es ja in der Hand, ihn durch eine einfache Titration des Urins bis zu diesem p_h direkt festzustellen.

Die Indikatoren, deren Umschlags*beginn* gerade bei p_h 7,4 liegt, wie Brillantgelb oder α-Naphtholphtalein, sind hierfür nicht brauchbar, da sich dieser selbst in farblosen Lösungen viel zu wenig bemerkbar macht. Dagegen sind sowohl Neutralrot wie Phenolsulfophtalein (Phenolrot), deren Umschlagsgebiet von p_h 6,8—8,0 reicht, für die Titration sehr geeignet. Ich empfehle folgendes, von mir ausprobierte Verfahren: Man verwendet 2 (am besten zylindrische) Gefäße von gleicher Weite. In das Gefäß I (Titrationsgefäß) kommen 10, besser 20 ccm Urin und etwa die gleiche Menge destilliertes Wasser. In das Gefäß II (Kontrollgefäß) etwa 5 ccm eines noch zu besprechenden Phosphatgemisches von p_h 7,4 und soviel destilliertes Wasser, daß das Volumen in beiden Gefäßen annähernd gleich ist. Nun kommen in das Kontrollgefäß ein paar Tropfen Farblösung, um seine Farbe der des verdünnten Urins anzugleichen. Man hält z. B. bereit Bismarckbraun 0,2‰, Methylorange 0,1‰, Tropäolin 00 0,2‰. (Man kann nämlich hierzu ruhig Indikatoren*) nehmen, wenn diese nur innerhalb des Titrationsbereiches keine Farbänderung zeigen). Mir hat Tropäolin 00 die besten Dienste geleistet. Dann wird zu beiden Gefäßen genau die gleiche Menge desselben Indikators zugegeben, für 20 ccm Flüssigkeit entweder 8 Tropfen Neutralrot 0,1% oder 8 Tropfen Phenolrot 0,1%. Titration des den Urin enthaltenen Gefäßes I mit 0,1 n. Natronlauge bis zu genau derselben Farbe, wie sie Gefäß II zeigt. Die letztere ist bei Neutralrot rotgelb (so daß also die Titration von Rot nach Rotgelb geht), bei Phenolrot rot (so daß die Titration hier von Rotgelb nach Rot führt). Man titriert in beiden Fällen bis zu dem Tropfen, der die Farbe des Kontrollgefäßes überschreitet, zählt diesen aber nicht mehr mit. Die Farbübergänge sind sehr scharfe, so daß man über den Endpunkt der Titration nicht im Zweifel ist. In Kontrollversuchen setzte ich zu 10 ccm des untersuchten Urins die bei der Titration verbrauchte Säuremenge und stellte dann im Komparator mit m-Nitro-

*) Vgl. darüber bei *Kolthoff*[7]), S. 139.

phenol das p_h fest. Die Differenz desselben betrug 0,05 bis höchstens 0,1, was aber bei der Titration nur 1 (— 2) Tropfen entsprach. Die Genauigkeit ist also eine befriedigende. Noch ein Wort über das Phosphatgemisch. Man bereitet sich in größerer Menge eine etwa 0,1 molare Lösung von sekundärem Natriumphosphat ($Na_2HPO_4 + 12\,H_2O$), von diesem titriert man 10 ccm mit 0,1 n HCl und MO. und stellt so den Titer genau fest. Diesem entsprechend setzt man zur Stammlösung 0,1 n HCl zu, und zwar auf 10 Phosphatmolen 1,8 Molen Säure. Dann hat die Lösung einen p_h von 7,4 [den man zur Sicherheit mit m-Nitrophenol im Komparator kontrolliert*)]. *Die geschilderte Bestimmung des Säureüberschusses* ist äußerst leicht und rasch auszuführen, sie *hätte also an die Stelle der in der Klinik noch üblichen Bestimmung der „Titrationsacidität"* (Titration mit 0,1 n NaOH bis zu deutlich roter Farbe des Phenolphtaleins) *zu treten, der in ihrer, noch dazu vergeblichen Einstellung auf ein chemisches Ziel, die quantitative Erfassung des primären Phosphats, gerade auf Grund unserer jetzigen physikochemischen Kenntnisse für biologische Zwecke keine Bedeutung mehr zugebilligt werden kann.* Das, was wir eingangs als die wichtigste Aufgabe der Aciditätsanalyse des Urins bezeichneten, die quantitative Feststellung des mit den Nieren ausgeschiedenen Säureüberschusses, wäre also mit meiner einfachen Titration erfüllt.

Aktuelle Reaktion und Ammoniakkoeffizient.

Wenn irgend angängig, wird man außerdem noch kolorimetrisch die aktuelle Reaktion des Urins nach *Michaelis* im Komparator bestimmen**). Warum es wichtig ist, dies gleichzeitig zu tun, hat verschiedene Gründe, von denen wir wahrscheinlich nicht einmal alle übersehen. Der wichtigste ist folgender: Bei gleichem, wir wollen einmal annehmen, über die Norm gesteigerten Säureüberschuß kann die aktuelle Reaktion zweier Urine ganz verschieden sein. Ist sie im ersten nur schwach sauer (z. B. p_h 6,9), so spricht das für eine hohe Säurenkonzentration, der aber eine hohe, neutralisierende Alkaliausfuhr parallel geht. Ist nun im zweiten Urin der Säureüberschuß der gleiche, obgleich sein p_h im stark sauren Gebiet liegt, z. B. 5,8 beträgt, so zeigt das, daß hier die Säurenausscheidung bedeutend geringer***) ist als im ersten Falle, daß ihr aber die Alkali-

*) *Anm. bei der Korr.:* Bereitet man die Testlösung in dieser Weise aus einer mit *gewöhnlichem* (also etwas CO_3 haltigem) Aq. dest. hergestellten Phosphatlösung, so erleidet sie, auch ohne Kohlensäureschutz aufbewahrt, lange Zeit keine Verschiebung ihres p_h. Jedenfalls ist das meiner Stammlösung, in einer halbgefüllten Flasche mit Gummistopfen aufbewahrt, noch heute nach über 5 Monaten unverändert!

**) Da ich (3) die Erfahrung gemacht habe, daß die von Leitz fertig bezogenen p_h-Röhrchen z. T. etwas abgeblaßt sind, so rate ich, dieselben lieber nach der Vorschrift von *Michaelis* (9) aus reiner Substanz von *Grübler* selber herzustellen.

***) Denn bei gleichem p_h ist die Pufferkonzentration (i. e. die Säurenkonzentration) um so höher, je größer der Säureüberschuß ist. Umgekehrt: bei gleichem Säureüberschuß um so höher, je alkalischer das p_h ist.

ausfuhr nicht entspricht. Vom Stoffwechselstandpunkte aus sind beide Befunde ganz verschieden zu bewerten, der erste würde auf Azidose, der zweite auf Alkalopenie hinweisen! Der zweite Fall kann übrigens noch anders gedeutet werden, und damit kommen wir zu einem weiteren wichtigen Gesichtspunkt. Gerade im p_h des Urins kommt, ebenso wie z. B. in seinem spezifischen Gewicht, die Nierentätigkeit als solche zu einem gewissen Ausdruck, welche eben in einer Konzentrationsleistung besteht. Die Niere ist nun sicher nicht nur ein automatischer Diener des Stoffwechsels, sondern ihr Funktionszustand wird auch direkten Einwirkungen zugänglich sein, z. B. durch das vegetative Nervensystem vermittelten, welche *nicht* durch Stoffwechseländerungen hervorgerufen sind. Gerade bei den interessanten Versuchen *Vollmers* (l. c.) wird man bei Deutung der Befunde auch diese Möglichkeit im Auge behalten müssen. Es wäre nämlich durchaus denkbar, daß eine vorübergehende Änderung in der „Einstellung" der Niere in der Produktion eines, im Verhältnis zur Stoffwechsellage, „zu" sauren Urins zum Ausdruck käme. Daß das analoge Verhalten vorkommt und sogar von Dauer sein kann, zeigen ja die Nierenkranken mit alkalischem Urin, welche die Fähigkeit verloren haben, einen Urin auszuscheiden, der erheblich saurer ist als das Blut (vgl. z. B. die Arbeiten von *H. Straub* und Mitarbeitern). Endlich ist die Feststellung der aktuellen Reaktion des Urins noch unentbehrlich, um die Rolle des Ammoniaks als Aciditätsregulators, auf welche wir schon in der Einleitung hingewiesen haben, mit berücksichtigen können. Denn wir wissen jetzt, daß das p_h des Urins zum mindesten *ein* Koeffizient ist, der das Verhältnis des Gesamtstickstoffes zum Ammoniakstickstoff*) im Urin bestimmt.

Anorganische und organische (schwache) Säuren.

Ich habe schließlich schon oben gefordert, bei der Aciditätsanalyse im Urin das stoffliche Moment nicht zu vernachlässigen. In erster Linie steht hier natürlich die Unterscheidung zwischen anorganischen (Phosphaten) und organischen schwachen Säuren. Darüber sollte man sich jedenfalls klar sein: in den Zuständen, welchen die neueren Arbeiten eine „acidotische Stoffwechselrichtung" unterlegen, kann es sich nur um ein Übermaß an *organischen* Säuren handeln (obgleich von diesen nie die Rede ist!) Denn wenn „Azidose" gleich gesetzt wird mit Stoffwechselverlangsamung, so bedeutet dieser Zustand doch wohl, daß im Verhältnis zur Norm jeweils zu viel Zwischenprodukte des Stoffwechsels vorhanden sind. Diese Zwischenprodukte sind aber größtenteils relativ ziemlich starke organische Säuren! Natürlich kann eine stärkere Anhäufung von solchen im Blute durch Verdrängung der schwächeren Phos-

*) Man nennt den Ammoniakstickstoffwert des Harns, ausgedrückt in Prozenten des Gesamtstickstoffgehaltes, auch den „Ammoniakkoeffizienten".

phate aus ihrer Alkalibindung sekundär auch zu einer erhöhten Phosphatausfuhr im Urin führen. Ohne eine gleichzeitige Berücksichtigung der organischen Säuren kann man solche Zustände aber gar nicht unterscheiden von solchen, wo möglicherweise eine primäre Phosphatausschwemmung vorliegt, die mit Azidose gar nichts zu tun hat. Es genüge hier ein Hinweis auf die doch noch recht unklaren Verhältnisse bei Rachitis und Spasmophilie.

Was den Nachweis der organischen Säuren betrifft, so kam bisher, wenn man absieht von der meist an größeren Harnmengen durchgeführten Identifizierung bestimmter einzelner Säuren in normalen und pathologischen Fällen, eigentlich nur ihre Bestimmung durch Überdestillation in vorgelegte Natronlauge in Frage. In der Annahme, daß es sich hierbei um flüchtige Fettsäuren handelt, wird der erhaltene Wert meist auf Essigsäure bezogen, die normalerweise den größten Teil davon auszumachen scheint. Neuere Bestimmungen beziffern die Tagesmenge auf 45—95 ccm 0,1 normal beim gesunden Erwachsenen (*Magnus-Alsleben*[8]), 0,5—5 ccm 0,1 normal beim Säugling (*H. Aron* und *Franz*[2]). Diese Methode verliert, ganz abgesehen von ihrer Umständlichkeit, dadurch erheblich an Wert, daß die durch sie bestimmten flüchtigen Säuren nur einen ziemlich kleinen Teil der sämtlichen im Harn vorhandenen organischen Säuren auszumachen scheinen. Es war deshalb ein großer Fortschritt, als *van Slyke* und *Palmer*[14]) im Jahre 1920 ein einfaches Verfahren zur Bestimmung der organischen Säuren im Harn angaben, das nach dem Prinzip, auf dem es beruht, dieselben annähernd vollständig erfassen muß. Wie wir gleich sehen werden, ist uns das Prinzip aus den vorangegangenen Erörterungen schon ganz geläufig. Die Methode ist nämlich folgende: durch fein gepulvertes Kalziumhydroxyd werden die Phosphate (und Karbonate) aus dem Urin ausgefällt. Dem alkalischen Filtrat wird soviel 0,2 n Salzsäure zugesetzt, bis sich Phenolphtalein gerade entfärbt ($p_h = 8{,}0$). Nun wird nach Zusatz von dem Indicator Tropäolin 00 weiter Salzsäure zugesetzt, bis Farbgleichheit mit einem Kontrollgefäß erreicht ist, dessen p_h 2,7 beträgt. Unter der Voraussetzung, daß die im Filtrat vorhandenen organischen Säuren bei p_h 8,0 nur als Salze, bei p_h 2,7 nur als freie Säuren vorhanden sind, entsprechen die zwischen diesen beiden Punkten bei der Titration verbrauchten Salzsäuremolen genau den vorhandenen organischen Säuremolen. Obgleich diese Voraussetzung annähernd zutrifft, und infolgedessen etwa 99% der organischen Säuren durch die Titration erfaßt werden, kann man die verbrauchte Salzsäuremenge allerdings nicht ohne weiteres auf organische *Säuren* beziehen. Wir müssen jetzt nämlich die theoretische Grundlage unserer bisherigen Ausführungen etwas erweitern.

Als Puffersystem wirken nicht nur schwache Säuren und ihre Alkalisalze, sondern auch schwache Basen und ihre Chloride. Und zwar entspricht dem Salz der schwachen Säure die freie (schwache) Base, der

freien (schwachen) Säure das saure Chlorid der schwachen Base. Und ganz entsprechend der schon wiederholt zitierten Gleichung gilt hier, wenn wir die freie Base als BOH, ihr Chlorid als BS, ihre Dissoziationskonstante als K_b bezeichnen:

$$[OH'] = \frac{[BOH]}{[BS]} \cdot K_b .$$

Wenn man die Dissoziationskonstanten der in Betracht kommenden schwachen Basen kennt, kann man also, wie bei der anderen Gleichung, das Verhältnis vom Zähler zum Nenner des Bruches für jedes p_h leicht berechnen*). Führt man diese Berechnung für den Urin durch, so ergibt sich, daß von den bekannten schwachen Basen des Harns Kreatinin zu 99%, Kreatin zu 60%, Ammoniak zu 6% durch die besprochene Titration erfaßt werden. Eine besondere Bewandtnis hat es mit den Aminosäuren wegen ihrer Eigenschaft als Ampholyte. Ihr Säureanteil wird zu 3%, der Basenanteil zu 37% in abgerundeten Zahlen bestimmt, so daß also ihr Salzsäureverbrauch 40% ihrer molaren Konzentration entspricht. Aus dem Ausgeführten folgt, daß man also das Titrationsergebnis korrigieren muß, wenn man es ausschließlich auf die organischen *Säuren* beziehen will. Nach den Angaben von *Van Slyke* und *Palmer* muß man durchschnittlich vom Bruttowert beim Erwachsenen 36% abziehen, und zwar 20% für Kreatinin und Kreatin, 16% für Aminosäuren. Bei dem einzigen Erwachsenen, dessen Tagesurin ich bisher untersuchte, ergab sich zufällig auch gerade dieser Wert. Weitere $3^1/_2$% des unkorrigierten Wertes entfielen auf Ammoniak, was auch dem Durchschnitt entsprechen dürfte. Dessen Berücksichtigung halten die Autoren anscheinend nicht für nötig, wie sie überhaupt in der zitierten Arbeit für die wenigen mitgeteilten klinischen Fälle meist Bruttowerte angeben, indem sie weitere Bestimmungen in den betreffenden Harnen anscheinend nicht vorgenommen haben. Bei der Untersuchung von 20 Tagesurinen von Säuglingen ergab sich mir für Kreatinin-Kreatin + Aminosäuren auch ein Abzug von durchschnittlich annähernd 36% (die genauen Zahlen waren: $6 \times 20 - 30\%$, $11 \times 30 - 40\%$, $3 \times 40 - 45\%$), doch war die Verteilung zwischen beiden gerade umgekehrt wie beim Erwachsenen: etwa $3 - 6\%$ für Kreatinin-Kreatin, 30% für die Aminosäuren. Da der Ammoniakwert durchschnittlich etwas über 6% des Bruttoergebnisses ausmachte ($5 \times 3 - 5\%$, $13 \times 5 - 8\%$, $2 \times 11\%$), so ist derselbe beim Säugling noch weniger zu vernachlässigen als beim Erwachsenen. Wie man sieht, schwanken die abzuziehenden Beträge immerhin beträchtlich, und es könnte scheinen, als wenn durch

*) $[OH']$ rechnet man in $[H^{\cdot}]$ um nach der Gleichung:

$$[OH'] = \frac{10^{-14}}{[H^{\cdot}]} .$$

die Notwendigkeit der Korrekturen die Methode stark in ihrem Wert beeinträchtigt würde. Das mag zutreffen, wenn man an den laufenden klinischen Betrieb denkt. Für wissenschaftliche Zwecke ist der Nachteil nicht groß. Denn wenn jemand die Aciditätsverhältnisse des Urins studiert, so wird er seinen Ammoniakgehalt sowieso bestimmen. Und wenn er die organischen Säuren dabei berücksichtigt, so wird er auch an den Aminosäuren nicht vorbei gehen dürfen, welche als wichtige Vorstufe zu diesen doch sehr engen Beziehungen haben dürfen! Bliebe noch Kreatinin-Kreatin. Auf deren Ausscheidung scheinen allerdings Faktoren von maßgebendem Einfluß zu sein, die mit dem Säurebasenstoffwechsel nichts zu tun haben (Muskel-Entwicklung und vielleicht -Betätigung). Aber beim Säugling würde die Vergleichbarkeit der Werte schließlich auch nicht wesentlich beeinträchtigt werden, wenn man ständig 4% dafür abzöge. Dann würde man die betreffenden Bestimmungen ersparen. Ein Kompromiß wäre es, wenn man nur *eine* Bestimmung machte die des „Gesamtkreatinins".

Was die Natur der durch ihre Methode bestimmten Säuren anlangt, so teilen *van Slyke* und *Palmer* zwei voneinander abweichende klinische Beobachtungen mit. In einem längere Zeit beobachteten Fall von schwerem Diabetes übertraf der *un*korrigierte Säurewert die Menge der gleichzeitig bestimmten Azetonkörper gerade soweit, daß man annehmen konnte, daß bei der diabetischen Acidose „andere organische Säuren als die Azetonkörper nicht in nennenswerten Mengen ausgeschieden werden". In einem in Heilung ausgegangenen Fall von Methylalkoholvergiftung war, entsprechend einer auch im Blute nachweisbaren schweren Azidose, die Menge der im Urin ausgeführten organischen Säuren in den ersten Tagen auf das 5fache der Norm gesteigert. Auf gleichzeitig bestimmte bekannte Säuren — Milchsäure, Ameisensäure, Azetonkörper — entfiel aber nur $^1/_5$ dieser Menge, die übrigen $^4/_5$ waren „unbekannten Ursprungs"! Auf was für organische Säuren die amerikanischen Autoren den *normalen* Ausscheidungswert beziehen, eine Tagesmenge von durchschnittlich 350 ccm 0,1 normal (nach Abzug der 3 besprochenen Korrekturen), darüber finden sich in der Arbeit keine Angaben. Es lag nun nahe, um in dieser Hinsicht einen kleinen Schritt weiter zu kommen, die Methode von *van Slyke* und *Palmer* dazu zu benutzen, wenigstens die Stärke der unbekannten organischen Säuren zu ermitteln, wie sie in ihrer Dissoziationskonstanten zum Ausdruck kommt.

Wie wir schon ausführten, geht ja aus der Gleichung $[H^{\cdot}] = \frac{[SH]}{[BS]} \cdot K$ hervor, daß $[H] = K$ sein muß, in dem Falle, wo [SH] und [BS] gleich groß sind, wo also der Wert des Bruches gleich 1 ist. Kann man also in einer Pufferlösung diesen Punkt ermitteln, so braucht man nur die hier vorhandene $[H^{\cdot}]$ zu messen, um die Dissoziationskonstante der betreffen-

den schwachen Säure zu erfahren! Die Schwierigkeit ist eben in unserem Falle nur die, diesen Punkt zu bestimmen. Die amerikanischen Autoren haben ihre Titration ja so eingerichtet, daß an ihrem Ende ($p_h = 2{,}7$) die nachzuweisenden organischen Säuren möglichst vollkommen in Freiheit gesetzt sind. Aber natürlich ist dies ein Kompromißpunkt, da die betreffenden Säuren ja eine recht verschiedene Stärke haben dürften. Infolgedessen wird die Titrationsmitte, deren [H˙] ich bestimmen kann, auch nicht mit der theoretischen Titrationsmitte (wo also [SH] = [BS] ist) zusammenfallen. Eine einfache Berechnung ergibt aber, daß der Fehler, wenn wir die praktische Mitte mit der theoretischen Mitte gleichsetzen, sehr klein ist. Und zwar liegt das auch wieder an der schon besprochenen starken Pufferkraft in dieser Titrationszone. Wollten wir z. B. eine Berechnung der Dissoziationskonstanten aufbauen auf dem Verhältnis von Salz: freier Säure am *Schlusse* der Titration, so würde hier eine *etwas* falsche Annahme zu einem *großen* Fehler führen. Sind z. B. am Schlusse der

Tabelle II.

p_k der Säure	Verhältnis von BS : SH am Schlusse der Titration ($p_h = 2{,}7$)	Verhältnis von BS : SH bei der halben Titration statt 50 : 50	Hierbei ergibt sich im $p_h = p_k$
3,65	10 : 90	45,0 : 55,0	3,74
3,98	5 : 95	47,5 : 52,5	4,00
4,69	1 : 99	49,5 : 50,5	4,69

Titration statt 99% nur 90% der Säure frei, so beträgt, wie Tabelle II zeigt, die Differenz im p_k schon 1,0! Machen wir aber die falsche Annahme, daß die titrierten Säuren am Schlusse der Titration zu 100% frei sind, und führen wir deshalb eine falsche Halbierung des theoretischen Titrationsbetrages durch, so ergibt die p_h-Bestimmung in dieser falschen *Mitte* doch einen fast richtigen p_k! (Vergleich von Spalte 1 und 4). Ich schlage also vor, im Anschluß an die besprochene Bestimmung der organischen Säuren im Harn, zu weiteren 10 ccm des Urinfiltrats nach vorheriger Neutralisierung gegen Phenolphthalein genau die Hälfte der Salzsäure zuzusetzen, die nach dem Titrationsergebnis auf sie kommen würde. Dann gibt man zur Verdünnung etwa die gleiche Menge destilliertes Wasser zu und stellt das p_h im Komparator nach *Michaelis* fest. *Dieses ist gleich dem p_k der organischen Säuren.**) Es wäre nun denkbar, daß die anderen im Urin vorhandenen Substanzen, welche das Ergebnis der Säurebestimmung etwas beeinflussen, auch auf die Feststellung des p_k störend einwirken könnten. Für das Ammoniak ist das wegen seiner

*) Natürlich handelt es sich dabei um eine resultierende „mittlere" Dissoziationskonstante der ja verschieden starken organischen Säuren des Urins (auch bei *einzelnen* Säuren mit *verschiedenen* Dissoziationsstufen, wie z. B. der Citronensäure, wird durch diese Methode ja eine „mittlere" Dissoziationskonstante ermittelt).

geringen Pufferwirkung, für Kreatinin-Kreatin wegen seiner, wenigstens beim Säugling, so geringen Menge nicht anzunehmen*). Für die Aminosäuren habe ich den Einfluß auf die Feststellung des p_k der organischen Säuren besonders geprüft, mit dem erfreulichen Ergebnis, daß ihr Einfluß praktisch = 0 ist. Tabelle III gibt in ihrem unteren Teil diese Versuche wieder. Sie zeigt im übrigen, mit welcher Genauigkeit die beiden zuletzt besprochenen Methoden, die quantitative Bestimmung der organischen Säuren sowie die Ermittlung ihrer Dissoziationskonstanten, *praktisch* arbeiten.

Tabelle III.

Versuchslösung	Bei der Titration von p_h 8,0 → 2,7 verbraucht ccm 0,2 n HCl	Titriert zu %		Titration mit der Hälfte der verbrauchten ccm 0,2 n HCl ergibt (p_h =)p_k	Theoretischer p_k
		tatsächlich	theoretisch		
10 ccm 0,1 n Essigsäure	4,95	99,0	99,0	4,7	4,7
10 ccm 0,1 n Milchsäure	4,75	95,0	93,5	3,8	3,8
10 ccm 0,1 mol Glykokoll	2,15	38,5	40,0	—	—
8,35 ccm 0,1 n Essigsäure + 7,50 ccm 0,1 mol Glykokoll	5,60	Falls die Essigsäure zu 99% titriert (s. o.) bleiben f. d. Glykok. 39,5	40,0	4,6	Für Essigsäure allein 4,7
4,30 ccm 0,1 n Milchsäure + 4,80 ccm 0,1 mol Glykokoll	3,00	Falls die Milchsäure zu 95% titriert (s. o.) bleiben f. d. Glykok. 40,0	40,0	3,8	Für Milchsäure allein 3,8

Natürlich wird sich die physiologisch-chemische Forschung, nachdem ihr *van Slyke* und *Palmer* mit ihrer Methode gewissermaßen den Rahmen geliefert haben, bemühen müssen, denselben auf dem Wege eigentlich stofflicher Analyse auszufüllen. Es ist wohl möglich, daß sich im Harn eben doch größere Mengen *bekannter* Säuren vorfinden, als man bisher angenommen hat. Soweit dieses nicht der Fall ist, ist im Prinzip zu bedenken, daß es sich auch um unbekannte schwache *Basen* handeln kann. Diese Möglichkeit besitzt aber wenig Wahrscheinlichkeit und könnte jedenfalls nur in geringem Umfange zutreffen. In der zweiten Mittei-

*) Im übrigen ergibt sich bei einer Bestimmung der Dissoziationskonstanten des Kreatinins nach meiner Methode in der Mitte des Titrationsbereiches ein $p_h = 4.70$ (also $p_{oh} = p_{kb} = 9.30$), der nicht wesentlich abweicht von dem resultierenden p_k des organischen Säurengemisches im Urin (durchschnittlich $p_k = 4.40$, vgl. die II. Mitt.).

lung (in welcher über den entscheidenden Einfluß der Höhe des Eiweißumsatzes auf die organische Säurenausscheidung berichtet wird) wird darauf noch zurückzukommen sein*).

Zusammenfassung.

Es wird nachgewiesen, daß im Urin die Bestimmung der primären und sekundären Phosphate durch Titration mit Lauge und Phenolphthalein bzw. mit Säure und Methylorange theoretisch unmöglich und praktisch falsch ist. Dasselbe gilt für die auf dieser Bestimmung basierende Berechnung der aktuellen Reaktion und der „Säureausscheidung" im Urin.

Zur direkten Bestimmung der Säureausscheidung, besser: des Säureüberschusses im Urin wird ein eigenes einfaches titrimetrisches Verfahren angegeben, welches an Stelle der bisher üblichen „Titrationsazidität" treten soll.

Im übrigen wird für eine wissenschaftliche Aziditätsanalyse des Urins, außer der (kolorimetrischen) Bestimmung seiner aktuellen Reaktion und der Feststellung des Ammoniakkoeffizienten, eine Differenzierung der Säureträger in anorganische und organische schwache Säuren gefordert. Während für die ersteren in der Phosphattitration mit Uranylacetat ein altbewährtes Bestimmungsverfahren existiert, wird für die Bestimmung der organischen Säuren auf eine neue Methode von *van Slyke* und *Palmer* hingewiesen und diese ausführlich erörtert.

Im Anschluß an dieselbe wird ein eigenes einfaches Verfahren angegeben, um sich durch eine weitere Titration über die Stärke dieser organischen Säuren, wie sie in der Dissoziationskonstanten zum Ausdruck kommt, Aufschluß zu verschaffen.

Literatur.

[1]) *Ambard* und *Schmid*, Arch. des maladies des reins et des org. génito-urin. **1**, zitiert nach Physiol. B. **18**, 506. — *Ambard* und *Schmid*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **86**, zitiert nach Physiol. B. **14**, 380. — [2]) *Aron, H.* und *Franz*, Monatsschr. f. Kinderheilk. **12**. — [3]) *Brock*, Biochem. Zeitschr. **140**. — [4]) *György*, Jahrb. f. Kinderheilk. **99**. — [5]) *Hasselbalch*, Biochem. Zeitschr. **78**. — [6]) *Jansen*, Zeitschr. f. klin. Med. **88**. — [7]) *Kolthoff*, Der Gebrauch von Farbenindicatoren. 2. Aufl. — [8]) *Magnus-Alsleben*, Zeitschr. f. klin. Med. **73**. — [9]) *Michaelis*, Die Wasserstoffionenkonzentration. 1. Aufl. 1914. — *Michaelis*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921. — [10]) *Moritz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **80**. — [11]) *Naegeli*, Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **30**. — [12]) *Nash* und *Benedict*, Journ. of biol. chem. **48**, zitiert nach Physiol. B. **11**, 85. — [13]) *Pfaundler*, Jahrb. f. Kinderheilk. **54**. — [14]) *van Slyke* und *Palmer*, Journ. of biol. chem. **41**, Nr. 4. — *Vollmer*, Jahrb. f. Kinderheilk. **99**. — [15]) *Vollmer*, Klin. Wochenschr. 1923, mehrere Aufsätze. — [16]) *Winterstein*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **187**.

*) Untersuchungen über die Säureausscheidung im kindlichen Harn. II. Mitteilung. Stickstoff und organische Säuren im Säuglingsharn. Erscheint etwa gleichzeitig in der Zeitschr. f. Kinderheilkunde.

Der Wert der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve.

Von
Privatdozent Dr. **K. Dresel.**

(Aus der II. med. Universitätsklinik der Charité, Berlin.)

(Eingegangen am 16. August 1924.)

Im Jahre 1919 habe ich angegeben, daß man wichtige Anhaltspunkte für die Beurteilung des jeweils vorhandenen Erregungszustandes des vegetativen Nervensystems erhält, wenn man die nach subcutaner Injektion von 1 ccm Suprarenin (Höchst) 1 : 1000 entstehende Blutdruckveränderung beobachtet. Auf Grund eines großen von mir untersuchten klinischen Materials glaubte ich aus einer geringen Adrenalinempfindlichkeit, die sich in einer sehr flachen, oft im Beginn sogar negativen Kurve äußert, auf ein Überwiegen des Vagus, aus einer sehr steilen hohen Blutdruckkurve auf ein Überwiegen des Sympathicus bzw. eine Regulationsstörung des vegetativen Nervensystems schließen zu dürfen[1]).

Diese Methode der Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems ist Gegenstand so zahlreicher Nachuntersuchungen gewesen, daß daraus allein schon das große Bedürfnis nach einer möglichst einwandfreien, vergleichbare Resultate ergebenden, Methode hervorgeht. Übersieht man jedoch die Literatur, die auf Grund meiner Veröffentlichung entstanden ist, so muß zugegeben werden, daß sehr viele Autoren die Methode ablehnen und nur wenige ihr zustimmen.

Ich selbst habe zu den vielen Veröffentlichungen seit langem nicht mehr Stellung genommen, weil ich eine fruchtlose Polemik vermeiden wollte. Die Entscheidung, wie die Reaktion auf Adrenalin zu verwerten ist, hängt mit so vielen prinzipiellen, das vegetative Nervensystem betreffenden Fragen zusammen, daß erst diese bis zu einem gewissen Grade geklärt sein mußten, ehe ein endgültiges Urteil abgegeben werden konnte. Ich hielt es deswegen für zweckmäßiger, mich diesen Fragen zu widmen, als immer von neuem die Angriffe gegen die Adrenalinblutdruckkurve zurückzuweisen. In den letzten Jahren sind viele neue Tatsachen über die Anatomie, Physiologie und Pathologie des vegetativen Nervensystems teils von anderen Autoren, teils von mir veröffentlicht worden. Ich halte daher jetzt die Zeit für gekommen, mich einmal wieder zu der Frage der Adrenalinblutdruckkurve zu äußern.

Es handelt sich dabei eigentlich nur um zwei prinzipielle Differenzen, die der Klärung bedürfen. 1. Ist die subcutane oder die intravenöse Injektion des Adrenalin zur Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems vorzuziehen, und 2. kann man aus der verschiedenen Form der nach subcutaner Adrenalininjektion entstehenden Blutdruckkurve Schlüsse auf den Funktionszustand des vegetativen Nervensystems ziehen, und zwar in der Richtung, wie ich es getan habe?

Nicht eingehen möchte ich auf die Prioritätsansprüche, die *J. Bauer* durch seine Mitarbeiterin *Berta Aschner*[2]) hinsichtlich der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve gestellt hat. Ich überlasse es dem Urteil anderer, ob „aus seiner Arbeit[3]) für jeden Unvoreingenommenen klar hervorgeht", daß er zwar systematische fortlaufende Blutdruckmessungen nach subcutaner Adrenalininjektion gemacht, sich aber auf die Mitteilung von 2—3 Werten beschränkt hat, die für den Kurvenverlauf besonders charakteristisch gewesen sein sollen. Also z. B. Fall 1 vor der Injektion 105 mm, 30 Min. nach der Injektion 105 mm. Fall 4 vor der Injektion 100 mm, 20 Min. nach der Injektion 105 mm, 42 Min. nach der Injektion 75—80 mm. Fall 7 vor der Injektion 80 mm; 6 Min. nach der Injektion 80 mm; 32 Min. nach der Injektion 85 mm usf.

Die beiden Fragen, ob die subcutane oder die intravenöse Injektion vorzuziehen ist, und welche Bedeutung die Blutdruckkurven für den Funktionszustand des vegetativen Nervensystems haben, lassen sich, wie wir sehen werden, nicht völlig voneinander trennen. Bei der Besprechung der ersten Frage werde ich daher manches vorwegnehmen müssen, was die zweite Frage ebenfalls betrifft.

Die Meinungen der verschiedenen Autoren darüber, ob die subcutane oder die intravenöse Injektion bessere Resultat liefert, stehen sich anscheinend ganz unversöhnlich gegenüber. Die subcutane Injektion wird außer von mir von *J. Bauer*[3]), *Aschner*[2, 4]), *Cahn* und *Steiner*[5]), *Ballint* und *Goldschmidt*[6]), *Louros*[7]) u. a. verteidigt. Für die intravenöse Injektion haben sich *Heubner*[8]), *Czépai*[9]), *Sanguinetti*[10]), *Fornet*[11]), *Platz*[12]), *M. Rothmann*[13]), *Hornig*[14]) u. a. eingesetzt. Als Argument gegen die subcutane Injektion wird durchgehend in all den Arbeiten der zuletzt genannten Autoren angeführt, daß das subcutan einverleibte Adrenalin individuell verschieden schnell zur Resorption gelangt, und einzig und allein dadurch die verschiedenen Formen der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve bedingt seien. Man versucht dies zunächst durch die Tatsache zu beweisen, daß bei intravenöser Injektion genügend große Dosen Adrenalin immer ein sehr steiler, schneller Anstieg des Blutdrucks erfolgt, auch dann, wenn nach subcutaner Injektion eine flache Kurve zur Beobachtung kommt. Ich selbst habe keine Erfahrungen über intravenöse Adrealininjektionen, in der Hauptsache, weil ich bisher eine gewisse Scheu vor der intravenösen Einverleibung, vor der von autorita-

tiver Seite (*Lichtwitz*[15]), *Morawitz*[16]) usw.) gewarnt wird, nicht überwinden konnte. Ich habe aber gar keinen Grund, an den von *Fornet*[11]), *Platz*[12]) und besonders auch zuletzt von *Hornig*[13]) mitgeteilten Tatsachen zu zweifeln, daß derartige Differenzen der intravenösen und subkutanen Adrenalinblutdruckkurve beobachtet werden. Ist das nun wirklich allein durch die Resorption bedingt?

Es ist seltsam, daß zahlreiche Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, nicht auf den so nahe liegenden Gedanken gekommen sind, daß man zunächst die Dosen ermitteln müßte, bei denen eine eventuelle Übereinstimmung der intravenösen und der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve zu erwarten wäre. Die Notwendigkeit, in dieser Weise vorzugehen, ergibt sich aus dem Wirkungsmechanismus des vegetativen Nervensystems. Ich habe zuerst die Behauptung aufgestellt und zu beweisen gesucht, daß die vegetativen Funktionen so reguliert werden, daß normalerweise jede periphere sympathische Erregung nicht wie *Eppinger* und *Heß*[17]) meinten, von einem Nachlassen des Tonus im parasympathischen System, sondern im Gegenteil von einer parasympathischen Erregung gefolgt ist, die den sympathischen Reiz zu kompensieren sucht[1]). Ich werde hierauf später noch einmal zurückkommen müssen. Diese regulierende Erregung des antagonistischen Systems kommt immer zur Geltung, nur ist es nicht immer möglich, sie deutlich zu erkennen. Ich möchte die Wirkung einer intravenösen Injektion einer verhältnismäßig großen Adrenalindosis (0,05—0,1 mg) auf den Sympathicus, also z. B. auf den Blutdruck mit der Wirkung vergleichen, die das Abfeuern eines Geschützes auf das Geschoß hat. Trotz der Wirkung des Parasympathicus im einen und der Wirkung der Schwerkraft im anderen Fall verläßt der Blutdruck beziehungsweise das Geschoß für die menschlichen Sinne nur als gradlinig wahrnehmbar die Ruhelage. Eine kleine Adrenalindosis dagegen läßt in ihrer Wirkung auf den Blutdruck deutlich die regulierenden Einflüsse des antagonistischen Systems erkennen, wie auch die Folge der Schwerkraft auf eine mit geringer Kraft geschleuderte Kugel von Anfang an zu beobachten ist. So ist es kein Wunder, daß man im allgemeinen, wie *Hornig*[14]) gezeigt hat, bei den verschiedensten Individuen fast identische Blutdruckkurven nach intravenöser Adrenalininjektion großer Dosen (0,05 mg) zu sehen bekommt. Es stimmt völlig mit meiner Auffassung von dem vegetativen System überein, daß die Erregbarkeit der einzelnen Systeme viel weniger differiert, als das Verhältnis des Tonus der Systeme zueinander. So ist es auch kein Zufall, daß als klinisches Ergebnis der intravenösen Adrenalinblutdruckkurve eine starke Adrenalinempfindlichkeit der Basedowkranken und eine schwache Adrenalinempfindlichkeit der Addisonkranken nachgewiesen worden ist. [*Czépai*, *Fornet*, *Toth*[18])]. Ich möchte also das Ergebnis der intravenösen Injektion verhältnismäßig großer

Adrenalindosen auf den Blutdruck als eine Prüfung allein der Sympathicuserregbarkeit und hier in der Hauptsache der Splanchnici bezeichnen, sicher ein wertvolles diagnostisches Resultat, doch völlig verschieden von dem, was zu erkennen ich mit der subcutanen Adrenalinkurve bestrebt war.

Anders liegen die Verhältnisse, wenn man sich zur intravenösen Injektion so kleiner Adrenalindosen (0,005—0,01 mg) bedient, daß nicht eine starke Aufpeitschung des sympathischen Systems resultiert, die die regulierenden Wirkungen des antagonistischen Systems verdeckt. Man findet, wie *B. Aschner*[2]) gezeigt hat, „daß Patienten mit prompter subcutaner Adrenalininjektion auch nach venöser Zufuhr eine deutliche Drucksteigerung bekommen, während dagegen Individuen, welche auf subcutane Adrenalininjektion schwach reagieren, nach intravenöser ebenfalls eine geringe, fehlende oder sogar inverse Adrenalinwirkung aufweisen".

Neuerdings haben *B. Aschner* und *Pick*[4]) sogar festgestellt, daß auch die nach peroraler Zufuhr von Adrenalin eintretende Blutdrucksteigerung in ihrem Ausmaß völlig sowohl mit der subcutanen wie mit der intravenösen Adrenalinblutdruckkurve übereinstimmt.

Diese Befunde von *B. Aschner* entsprechen durchaus meiner Auffassung, daß nicht die Resorption das ausschlaggebende Moment für die Form der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve ist, sondern der Funktionszustand des vegetativen Systems als ganzes (vegetativer Nerv und vegetatives Betriebsstück von *F. Kraus* und *S. G. Zondek*[19]). Schon *Falta, Newburg* und *Nobel*[20]) haben darauf hingewiesen, daß die verschiedene Wirkung des subcutan zugeführten Adrenalins nicht von der Resorption allein abhängen kann. Daß die Reaktion des vegetativen Systems auch von der Adrenalinmenge bestimmt wird, die in den venösen Kreislauf gelangt, sehen wir bei der intravenösen Injektion. Man kann bei dem gleichen Individuum alle Kurventypen bekommen, von der negativen Kurve angefangen bis zur steilsten Kurve, je nach der Größe der Dosis, die man intravenös verwendet (siehe z. B. *Weinberg*[21]). Es ist selbstverständlich, daß man die Resorption der subcutanen Adrenalindepots beeinflussen kann (Massage der Injektionsstelle, Bäder [*Moog* und *Ambrosius*[22]) usw.] und dadurch zu den verschiedensten Kurven gelangt (*Fornet*[11]); es ist auch selbstverständlich, daß man durch Abbinden des Armes, in den man das Adrenalin injiziert hat, den Blutdruckanstieg völlig verhindern kann und dann später, wenn man die Umschnürung löst, sehr steile Kurven beobachtet, weil in der Zwischenzeit das subcutan injizierte Adrenalin in die Venen hineinresorbiert ist (*Fr. O. Heß*[23]). All das beweist aber nicht, daß bei richtig, immer an der gleichen Stelle, vorgenommener subcutaner Injektion nicht Werte gefunden werden, die im allgemeinen von dem Funktionszustand des vegetativen Systems

diktiert werden. Natürlich wird man bei nephrotischen oder kardialen Ödemen gar nicht erst versuchen, eine subcutane Adrenalinblutdruckkurve zu bestimmen.

Ich zweifle gar nicht daran, daß auch die Resorption des Adrenalins aus dem subkutanen Gewebe in die Blutbahn hinein für den Ausfall dieser Funktionsprüfung zwar nicht allein aber doch mit verantwortlich ist. Die Resorption ist aber auch ein Teilfaktor des vegetativen Nervensystems (von ganz seltenen Ausnahmefällen abgesehen, die für die Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems zumeist nicht in Betracht kommen). Sie wird beschleunigt bzw. verlangsamt durch das vegetative System, von dessen Zustand auch bei intravenöser Injektion die Adrenalinblutdruckkurve abhängig ist. Ich möchte in diesem Zusammenhange insbesondere auf die Arbeit von *Kraus* und *Zondek*[19]) über die Durchblutungsspannung hinweisen, aus der deutlich die Tatsache erhellt, daß der Turgor der Gewebe eine Funktion des vegetativen Systems ist. Nicht anders ist die Abhängigkeit der Resorptionsgrösse von der Schilddrüsentätigkeit zu verstehen, die *Eppinger*[24]) experimentell gefunden hat und auf die *Knaus*[25]) im Zusammenhang mit der Deutung der subcutanen Adrenalinkurve hinweist.

Dies bringt uns der Deutung der wenigen Fälle näher, in denen wir mit der intravenösen Methode auch bei Verwendung kleiner Dosen anscheinend zu ganz verschiedenen Ergebnissen kommen, wie mit der subcutanen Methode. Ein Beispiel hierfür scheint mir der Ausfall der Prüfung bei einem Teil der Patienten mit genuiner arterieller Hypertonie zu sein. Während *Kylin*[26]) in der Mehrzahl der Fälle eine völlige Übereinstimmung der subcutanen und der intravenösen Adrenalinblutdruckkurve auch bei essentieller Hypertonie, und zwar eine geringe Reaktion, gefunden hat, beschreiben *Hétényi* und *Sümegi*[27]) eine abnorm starke Steigerung des Blutdrucks nach intravenöser Injektion. Es wird jetzt fast überall angenommen, daß die arterielle Hypertonie bedingt ist durch einen Krampf der kleinen Arterien. Nur ob die Ursache dieses Krampfes immer eine periphere [*Volhard*[28])] oder manchmal auch eine zentrale [*Dresel*[29]), *Kylin*[30]), *Kahler*[31])] ist, ist noch nicht entschieden. Da das Adrenalin peripher wirkt, kann, ganz gleich wo die Störung zu suchen ist, eine abnorme Ansprechbarkeit der betreffenden Gefäße (Splanchnici) für diese Substanz vorhanden sein. Es handelt sich aber um eine ganz elektiv, das vegetative System dieser Gefäße betreffende Störung, während das gesamte übrige Gebiet des vegetativen Systems in bester Ordnung sein kann.

Sehr ähnlich, vielleicht noch eindeutiger, scheinen die Verhältnisse in der Gravidität zu liegen. *Louros*[7]) konnte mit Hilfe der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve feststellen, daß mit jedem Monat der Schwangerschaft die Kurve flacher und flacher wird, also daß im ganzen ge-

nommen, das vagische Moment mehr und mehr in den Vordergrund tritt, wie auch die übrige klinische Untersuchung (Aschnersches Phänomen usw.) ergab. *Peyser*[32]) von der Göttinger Klinik hat ihn, noch mehr aber mich, daraufhin scharf angegriffen, weil er zwar die Ergebnisse von *Louros* hinsichtlich der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve völlig bestätigen konnte, aber mit Hilfe der intravenösen Methode fast regelmäßig eine starke Adrenalinreaktion feststellen konnte (siehe auch *Knaus*[25]), *Vowinckel*[33]). Nun ist bekannt, daß während der Schwangerschaft der Blutdruck allmählich zu steigen pflegt, um am Ende der Schwangerschaft den höchsten Wert zu erreichen. Auch hier scheint also das vegetative System der Gefäße eine Sonderstellung gegenüber den gesamten anderen Organsystemen einzunehmen. Fast scheint es mir, als ob das primäre sowohl bei der genuinen Hypertonie wie in der Gravidität die Änderung des Blutdruckniveaus ist, und daß die Änderung im vegetativen System des übrigen Körpers, wenigstens zum Teil, der Ausdruck für kompensatorische Vorgänge ist.

Mit der intravenösen Injektion prüfe ich nur die Gefäße, die subcutane Methode ergibt aber eine Resultante aus dem Resorptionszustand der Haut und dem Zustand der Gefäße. So erklärt sich ganz einfach dieser Unterschied. Meist ist es jedoch für uns wichtiger, einen Querschnitt durch verschiedene Gebiete des vegetativen Systems zu bekommen, als einen kleinen Ausschnitt, wie die Gefäßreaktion. Auch hierfür ein typisches Beispiel: *Czépai*, *Fornet* und *Toth*[18]) haben festgestellt, daß sich bei allen Basedowkranken eine verhältnismäßig hohe Blutdrucksteigerung nach intravenöser Injektion findet, die zur Norm zurückgeht, wenn man die Schilddrüse bestrahlt. *Grunenberg*[34]) hat viel früher als die genannten Autoren an unserer Klinik sehr zahlreiche Basedowkranke mit Hilfe der subcutanen Methode untersucht und nur in einem Teil der Fälle eine ausgesprochen hohe Adrenalinkurve, bei anderen eine etwa normale Reaktion gefunden. Aber auch er sah regelmäßig ein Absinken der Kurve nach der Behandlung, die in den meisten Fällen in einer operativen Entfernung eines Teils der Schilddrüse bestand. Es hat sich nun herausgestellt, daß die Patienten, bei denen eine verhältnismäßig niedrige subcutane Adrenalinblutdruckkurve beobachtet wurde, die darauf hinweist, daß, wie ich nachher noch ausführlich besprechen werde, auch der parasympathische Teil des vegetativen Systems nicht in Ordnung ist, auf die operative Entfernung der Schilddrüse sehr schlecht reagieren, weil dann die vagischen Symptome sehr in den Vordergrund treten.

Ganz zu Unrecht bezeichnen demnach *Czépai*, *Fornet* und *Toth* die Reaktion auf die intravenöse Reaktion als *wahre* und die Reaktion auf die subcutane Injektion als *scheinbare Adrenalinempfindlichkeit*. Ich glaube wir gehen nicht fehl mit der Annahme, daß die intravenöse und die subcutane Adrenalinblutdruckkurve in all den Fällen übereinstimmt, in

denen ein gleichmäßiger Tonus (ich verwende dies Wort der Einfachheit halber und weil es das, was ich meine, am besten kennzeichnet, wobei ich mir völlig bewußt bin, daß es streng genommen nicht für alle Fälle berechtigt ist) des vegetativen Systems im ganzen Körper vorhanden ist, sei es, daß eine Verschiebung zugunsten des einen oder des anderen Systems, sei es, daß eine Regulationsstörung (sogenannte allgemeine Übererregbarkeit) vorliegt, sei es schließlich, daß keinerlei Abweichungen von der Norm vorhanden sind. Sowohl die intravenöse wie die subcutane Methode prüft nur einen Teil des vegetativen Systems, doch scheint mir die subcutane Methode den größeren Abschnitt zu treffen, während die intravenöse nur ganz allein das Gefäßgebiet in seinen Funktionen festzustellen imstande ist. Von vornherein können wir sagen, daß es bei Dissoziationen in den verschiedenen Abschnitten des vegetativen Systems, wie es bei vielen Erkrankungen die Regel ist [*Dresel*[35])] niemals möglich sein wird, durch eine einzige Probe alle Abweichungen von der Norm festzustellen. Wenn wir bei einem Patienten mit dem Ergographen die Kraft der rechten Hand untersuchen, so ziehen wir daraus auch Schlüsse auf die Muskulatur des gesamten übrigen Körpers, sind uns aber immer bewußt, daß möglicherweise durch ein besonderes Training bzw. durch Inaktivität gerade dieses Muskelgebiet weitgehend von den anderen unterschieden sein könnte. Auf den Zustand des gesamten vegetativen Systems aus der Adrenalinblutdruckkurve zu schließen, hat natürlich nur dann einen Sinn, wenn keine Anhaltspunkte für Veränderungen in einem bestimmten Abschnitt gegeben sind. Sie auszuführen, ist nur dann berechtigt, wenn man durch die klinische Untersuchung auf das Vorhandensein vegetativer Störungen hingewiesen wird. Es ist aber sinnlos, wenn man, wie es von einer Seite geschehen ist, 100 Patienten nacheinander, ganz gleich, welche Krankheiten sie haben, mit Adrenalin spritzt, ihren Blutdruck mißt und sich wundert, daß typische Kurven der Grenzfälle nur sehr selten beobachtet werden. Ebenso, wie wir nicht wahllos bei jedem Patienten ein Probefrühstück aushebern, werden wir uns auch die Adrenalinkurve für solche Fälle aufsparen, bei denen wir eine Störung im vegetativen System vermuten.

Kommen wir also im Prinzip mittels der subcutanen Adrenalinkurve zu denselben Ergebnissen, wie mit der intravenösen Injektion kleiner Adrenalindosen, so ist für diesen Zweck die subcutane Methode meiner Ansicht nach bei weitem vorzuziehen, und zwar aus folgenden Gründen: Zur subcutanen Injektion kann man sich der haltbaren Stammlösung 1 : 1000 bedienen, während man für die intravenöse Injektion jedesmal von neuem sehr exakt eine Verdünnung 1 : 100 der Stammlösung herstellen muß, die nur ganz kurze Zeit zu verwenden ist, da sie sich ziemlich schnell zu zersetzen pflegt (*Czépai*, *Fornet*, *Toth*). Das wäre aber noch das geringere Übel, das zu überwinden übrigens *Fr. O. Heß*[36]) durch

Herstellung haltbarer Lösungen geglückt zu sein scheint. Es kommt hinzu, daß es gar nicht möglich ist, mit der gebräuchlichen unblutigen Blutdruckmessung ein genaues Bild von dem Verlauf des Blutdrucks nach intravenöser Adrenalininjektion zu erhalten. Die Blutdruckveränderung geht derartig schnell vor sich, daß selbst Messungen alle 15 Sekunden nicht immer ausreichen können, den höchsten Punkt der Blutdrucksteigerung zu erfassen. Noch öfter zu messen, ist technisch unmöglich. Weiter sind für die Bestimmung der intravenösen Blutdruckkurve 2 Untersucher notwendig, der eine für die Injektion, der andere für die Blutdruckmessung, da der Anstieg des Blutdrucks schon wenige Sekunden nach der Injektion zu beginnen pflegt. Die subcutane Adrenalinblutdruckkurve kann ohne weiteres in aller Ruhe von einem Untersucher festgestellt werden, da es völlig genügt, wenn man 2 Minuten nach der Injektion zum ersten Male und dann 5, 7, 10, 15, 20 und 30 Minuten nach der Injektion den Blutdruck mißt. Man wird dann immer ein sehr genaues Bild von dem Ablauf der Blutdruckveränderungen bekommen.

Es ist demnach die subcutane Adrenalinblutdruckkurve, wie ich sie angegeben habe, als die Methode der Wahl zu bezeichnen, wenn es sich darum handelt, den Funktionszustand des vegetativen Nervensystems zu prüfen. Die intravenöse Methode ist praktisch nicht durchführbar und kann nur im klinischen Betriebe angewandt werden, ohne auch dann mit Sicherheit richtige Werte zu liefern. Trotzdem mag sie als Ergänzung der subcutanen Methode in manchen Fällen einen weiteren Einblick gestatten.

Ich mußte bei den obigen Auseinandersetzungen schon des öfteren die Frage streifen, was ich aus dem Verlauf der Adrenalinblutdruckkurve schließen zu können glaube. Auch hier weichen die Ansichten vieler Autoren von den meinigen ab. Ich habe verschiedentlich den Standpunkt vertreten, daß eine starke Reaktion auf Adrenalin, die sich in einer steilen hohen Adrenalinblutdruckkurve zu erkennen gibt, für eine Sympathikotonie bzw. eine Regulationsstörung, daß eine schwache Reaktion mit ihrer flachen bzw. im Beginn negativen Adrenalinblutdruckkurve für eine Vagotonie spricht. Diese Ansicht gründete sich zunächst auf die klinische Erfahrung, weiter aber auf experimentelle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus des vegetativen Systems. Was zunächst diesen letzten Punkt betrifft, so haben erst wieder kürzlich von mir veröffentlichte Versuche gezeigt, daß die Annahme eines den Blutdruck regulierenden Zentrums vollkommen berechtigt war[29]). Ich konnte zeigen, daß sich im Subthalamus ein Zentrum befindet, das ganz ähnlich arbeitet, wie das die Temperatur regulierende Zentrum von *Isenschmidt und Krehl*[37]). Bei Erhöhung des Blutdrucks wird durch Erregung parasympathischer blutdrucksenkender Bahnen

der Blutdruck auf die Höhe des alten Niveaus zurückgeführt und ebenso tritt bei Blutdrucksenkung eine stärkere Erregung sympathischer blutdrucksteigernder Bahnen regulatorisch in Erscheinung. Dieses auf verschiedenen Wegen gewonnene Resultat entspricht vollkommen meiner schon vor Jahren geäußerten Ansicht, daß ähnlich der sukzessiven Induktion *Sherringtons*[38]) jede sympathische Erregung durch eine antagonistische parasympathische und jede parasympathische Erregung durch eine antagonistische sympathische Erregung eingeschränkt wird.

Bertha Aschner[2]) lehnt diese Auffassung als „unbewiesen und unwahrscheinlich" ab, nicht etwa auf Grund eigener Versuchsanordnungen, sondern auf Grund von Beobachtungen, die sich an von mir angestellte Versuche anschließen. Ich hatte gezeigt, daß sich durch gründliche Atropinisierung, also durch Ausschaltung des Vagus eine vorher flache Adrenalinblutdruckkurve in eine steile und hohe Kurve verwandeln läßt. Dasselbe hat *B. Aschner* gefunden, nur konnte sie auch bei Erwachsenen, wie vor ihr schon *Schiff* und *Balint*[39]) beim Kinde, zeigen, daß Fälle existieren, bei denen die Atropinisierung keinerlei Einfluß auf die Adrenalinblutdruckkurve ausübt, bei denen also die vorher flache Kurve auch nach Atropin flach bleibt. Der Einfluß des Vagus ist in diesen Kurven also nicht zu erkennen. Es ist nicht recht ersichtlich, wie sich *B. Aschner* mit der Tatsache abfindet, daß in vielen Fällen, so, wie ich es gezeigt habe, die Ausschaltung des Vagus charakteristische Kurvenänderungen zur Folge hat. Anstatt den Versuch zu machen, die Abweichungen von diesem Verhalten zu deuten, glaubt sie diese Abweichungen als Beweis gegen meine Auffassung anführen zu können, ohne etwas neues an deren Stelle zu setzen und somit auch ohne eine Erklärung für meine Befunde zu geben. Daß der Vagus bei dem Verlauf der subcutanen Adrenalinkurve zumeist eine bestimmende Rolle spielt, steht ja nicht nur auf Grund meiner Befunde, sondern auch auf Grund der alten Untersuchungen von *Oliver* und *Schäfer*[40]), *Kahn*[41]) usw. außer allem Zweifel und kann nicht einfach fortgeleugnet werden. Vielleicht noch schlimmer ist es allerdings, wenn man wie *Pophal*[42]) in einem Referat über das vegetative Nervensystem schreibt: *Dresel* hat „ein Verfahren ausgearbeitet, vermittels dessen man mit Adrenalin (!) den Vagustonus bestimmen können soll."

Die Tatsache, daß die subcutane Adrenalinblutdruckkurve durch Atropin nicht regelmäßig verändert wird, deutet darauf hin, daß gelegentlich andere Faktoren als die durch den Nervus vagus vermittelten zentralen Impulse für die Form der Kurve eine Rolle spielen können. Es ergibt sich hieraus die Notwendigkeit, wenn man es nicht bei der zersetzenden Kritik belassen will, diese anderen Faktoren zu ermitteln.

Billigheimer[43]) konnte zeigen, daß nach Adrenalin, aber auch nach Pilocarpin und Atropin ein Absinken des Kalkspiegels im Blute zu beob-

achten ist. Zusammen mit *Katz* fand ich[44]), daß das gleiche für den Kaliumgehalt des Blutes gilt, daß also die vegetativen Gifte eine, natürlich ganz vorübergehende, Abwanderung des Kalium und des Kalzium aus dem Blute in die Gewebe zur Folge haben. Wir schlossen damals aus diesen Befunden, daß dies der Ausdruck für regulatorische Vorgänge ist, welche sich in dem vegetativen System abspielen. Durch die Untersuchungen von *S. G. Zondek*[45]) ist bekannt, daß eine *Ca*-Anreicherung das gleiche Ergebnis hat, wie eine sympathische Reizung, eine *K*-Anreicherung wie eine parasympathische Reizung. Durch das Adrenalin wird, so schlossen wir, das Kalzium in die Gewebe hineingedrückt, regulatorisch folgt das Kalium nach, weil das Verhältnis von Kalium zu Kalzium unter anderem bestimmend für den Erregungszustand der vegetativen Zelle ist. Wir glaubten zunächst in diesem Vorgang einen weiteren Beweis für die zentrale Regulation im vegetativen System zu finden. Versuche, die ich zusammen mit *Wollheim*[46]) ausgeführt habe, zeigten mir jedoch, daß neben der zentralen Regulation auch eine periphere Regulation existiert. Wir untersuchten vor und nach Adrenalinzusatz die mit Sauerstoff gespeiste 39° warme Tyrodelösung, in der sich ein großes Stück überlebender Dünndarm vom Meerschweinchen befand, hinsichtlich ihres Kalium- und Kalziumgehaltes. Es zeigte sich zumeist ein Absinken beider Ionen und die Analyse der Darmstücke ergab in der Tat, daß die Kalium- und Kalziumionen in das Gewebe abgewandert waren. Demnach hat auch das von dem Zentralnervensystem abgetrennte Organ die Fähigkeit der Regulation nicht völlig verloren. Diese Tatsache ist vielleicht geeignet, die wechselnde Wirkung des Atropin auf die Adrenalinblutdruckkurve zu erklären. Durch *Dale*[47]), *Pearce*[48]), *Chiari* und *Fröhlich*[49]) u. a. wissen wir, daß kleine Dosen Adrenalin eine sogenannte inverse oder paradoxe Adrenalinwirkung (nämlich eine Gefäßerweiterung) hervorrufen. Es handelt sich dabei anscheinend um ein ähnliches Phänomen, wie wir es auch beim Atropin finden, das in kleinen Dosen die entgegengesetzte Wirkung hat wie in großen Dosen. Nun ist es nicht so, daß in jedem Falle durch die gleiche Dosis Adrenalin noch eine Gefäßerweiterung erzielt wird, eine größere Dosis dagegen eine Gefäßverengerung hervorruft. Die Größe der noch gefäßerweiternden Dosis hängt ab von dem Milieu, welches das Adrenalin im Augenblick der Wirkung vorfindet, mit anderen Worten, von dem Zustand des vegetativen Systems. Wenn Acetylcholin infolge seiner vaguserregenden Wirkung fähig ist, noch bei viel größeren Dosen Adrenalin eine Vasodilatation beobachten zu lassen, so ist das ein Beweis dafür, daß, je schwächer das sympathische System im Vergleich zum parasympathischen ist, desto größere Dosen Adrenalin notwendig sind, um einen der sympathischen Erregung gleichen Funktionszustand hervorzurufen. *Kolm* und *Pick*[50]) haben ganz richtig aus ihren Versuchen geschlossen, daß nur unter physiologischen Bedingungen

eine scharfe Trennung in selektiv vagotrope und selektiv sympathikotrope Pharmaka möglich ist.

Was können wir aus diesen Versuchen und den unsrigen schließen? Wenn ich einem Patienten Adrenalin subcutan injiziere, so gelangen ganz allmählich kleine Dosen Adrenalin in den Kreislauf. Bei „normaler" Funktion des vegetativen Systems sind diese kleinen Dosen groß genug, um zu einer Kontraktion der Splanchnicusgefäße usw. zu führen. Die Wirkung würde viel stärkere Dimensionen annehmen, wenn keine kompensatorischen Einrichtungen vorhanden wären. Diese kompensatorischen Vorgänge spielen sich teils in der Peripherie, teils zentral ab. Durch das Wechselspiel der Ionen einerseits, durch die infolge der Erhöhung des Blutdruckes ausgelösten regulatorischen Impulse im Blutdruckzentrum des Subthalamus andererseits, ist die Form der normalen Adrenalinblutdruckkurve bedingt. Die gleichen Dosen Adrenalin werden bei einem Individuum, dessen sympathisches Nervensystem sich im Vergleich zum parasympathischen in einem erhöhten Erregungszustand befindet, eine viel mächtigere Wirkung auf die sympathischen Nervenendigungen entfalten, und ehe die regulatorischen Vorgänge einsetzen können, den Blutdruck weit über die Norm gesteigert haben. Andererseits treffen bei einer vagotonischen Umstimmung des Organismus die allmählich resorbierten Adrenalinmengen ein vegetatives System, das, ähnlich wie das mit Acetylcholin behandelte Gefäß, auf dieselben Dosen mit einer inversen Raktion reagiert. Erst wenn dann allmählich größere Dosen in den Kreislauf gelangen, steigt der Blutdruck, aber wiederum nicht hoch, weil nun noch die zentral regulierenden Faktoren in Erscheinung treten. Wenn letztere durch Atropin ausgeschaltet werden, so muß die Adrenalinkurve entstehen, die der peripheren Reaktion der Gefäße usw. entsprechen würde. War die Kurve vor der Atropinisierung *S*-förmig und stieg sie nach der Atropinisierung steil an, so ist das ein Beweis für das Vorhandensein zentraler Impulse, die für den Funktionszustand des ganzen Systems maßgebend waren. Änderte sich die Kurve nach Atropinisierung nicht, so haben wir anzunehmen, daß der Zustand des Nervensystems für das Zustandekommen der Kurve nicht ausschlaggebend war, sondern die Peripherie des vegetativen Systems in dieser Weise auf Adrenalin reagiert hat. So erklären sich die Unterschiede zwischen den Befunden bei Kindern und Erwachsenen, so auch die Unterschiede bei den einzelnen Erwachsenen am einfachsten. Wenn es auch in den letzten Fällen nicht möglich ist, z. B. von Vagotonie im eigentlichen Sinne zu sprechen, so ist der durch die niedrige Adrenalinkurve gekennzeichnete Zustand der Gewebe doch auch als vagisch im Sinne von *Kraus* anzusehen und zu bezeichnen.

Vielleicht läßt sich auf diese Weise sogar eine Trennung zwischen den einzelnen Formen vagischer Zustände ermöglichen, eine Trennung

in eine echte Vagotonie, entstanden durch eine zentrale Umstimmung des gesamten vegetativen Systems und einen durch primär geänderten Elektrolytgehalt bedingten Zustand der Gewebe, der dazu führt, daß die Gewebe nur wenig oder paradox auf Adrenalin reagieren. Es ist anzunehmen, daß der Elektrolytgehalt der Gewebe für die periphere Reaktion auf Adrenalin bestimmend ist, wie das *Kolm* und *Pick*[50]) in zahlreichen Untersuchungen nachgewiesen haben. So setzt z. B. ein Mangel an freien *Ca*-Ionen der Nährlösung die Anspruchsfähigkeit des sympathischen Herznervensystems herab und steigert die des vagalen. Die Verteilung der Elektrolyte wiederum ist abhängig vom vegetativen Nervensystem (*Kraus* und *Zondek*[51]). Es scheint mir also kaum zweifelhaft zu sein, daß trotz gleicher zentraler Innervation ein verschiedener Elektrolytgehalt der Peripherie denkbar ist, also z. B. ein dem Elektrolytgehalt und der Reaktion auf vegetative Gifte nach vagischer Zustand der betreffenden Gewebe bei zentral nicht vagotonischer Einstellung. Solche Patienten müssen natürlich auf Adrenalin vagisch reagieren. Ich möchte es als einen Fortschritt bezeichnen, daß vielleicht auf diese Weise eine weitere Klärung der Begriffe erfolgt. An anderer Stelle[52]) habe ich auf die Unterscheidung zwischen vagotonisch bedingter Spasmophilie und der tetanisch bedingten Reaktion hingewiesen. Wir kommen jetzt zu der Unterscheidung zwischen echter vagotonischer Disposition infolge zentral nervöser Umstimmung der Gewebe und vagischer Reaktion infolge peripher bedingter Elektrolytverschiebung in den Geweben. Die vagotonische Disposition zeichnet sich dadurch aus, daß die vagische Adrenalinblutdruckkurve durch Atropin im sympathischen Sinne geändert wird, während der vom Nervensystem unabhängige primär vagische (oder wie man mit *Kraus* ev. sagen könnte, „kalische") Zustand der Gewebe durch Atropin kaum beeinflußt wird.

Ich gebe zu, daß die Verhältnisse erheblich komplizierter liegen, als ich in meiner ersten Veröffentlichung angenommen habe. Die Deutung, die ich dort gegeben habe, trifft, streng genommen, nur für einen Teil der Fälle zu. Und trotzdem bleibt das Endergebnis das Gleiche, nur muß bei der Beurteilung der Adrenalinblutdruckkurve das Resultat der neuen Forschungsergebnisse in Rechnung gestellt werden. Geringe Adrenalinempfindlichkeit ist bedingt durch einen bestimmten Zustand der vegetativen Erfolgszellen. Dieser läßt sich zur Zeit auf folgende Formel bringen: Alkalischere Reaktion, wenig *Ca*-Kolloid, viel *K*-Kolloid [*Dresel*[52])]. Es ist sehr wahrscheinlich, daß noch andere Faktoren des anorganischen Stoffwechsels daran beteiligt sind.

Die Möglichkeiten, wie ein derartiger Zustand der Erfolgszellen hervorgerufen werden kann, sind folgende:

1. Durch eine echte allgemeine vagotonische Disposition, also durch eine im Vergleich zum Sympathicus stärkere Innervierung des Vagus

vom Zentrum aus, sei es infolge eines konstitutionell bedingten geänderten Erregungszustandes der basalen Ganglien, sei es durch reflektorische Erregungen, die ihren Weg über diese Zentren nehmen oder schließlich auch durch zentral angreifende toxische Produkte.

2. Durch gesteigerte Produktion normaler bzw. durch das Auftreten bestimmter pathologischer Stoffwechselprodukte, die eine periphere Vagusreizung bewirken.

3. Durch Stoffwechselprodukte, die ohne den Weg über den Nervus Vagus direkt auf die Elektrolytverteilung der Zellen einen Einfluß haben.

4. Durch das Vorhandensein eines konstitutionell bedingten primär anderen Elektrolytzustandes der Erfolgsorgane.

Ob diese 4 Möglichkeiten in der Tat vorkommen, mag dahingestellt bleiben, ist aber durchaus nicht unwahrscheinlich.

Der nächste Schritt vorwärts scheint mir in der Analyse dieser verschiedenen Formen vagischer Zustände zu liegen. Für die sympathischen Zustände gilt natürlich vice versa das Gleiche. Anfänge hierfür sind vorhanden. Treten nach Atropinisierung erhebliche Änderungen in der Form der Adrenalinblutdruckkurve auf, so können nur die unter 1 und 2 erwähnten ätiologischen Momente in Betracht kommen, denn nur hier kann die Ausschaltung der Vagusimpulse eine Änderung erstens des Elektrolytmilieus, dann aber auch der induzierten zentralen Vagustonuserhöhung bewirken. Die Unterscheidung dieser beiden Gruppen vagischer Zustände von den anderen ist auch vom therapeutischen Gesichtspunkt aus von Wert. Es hat natürlich nur da einen Zweck, Atropin zu geben, wo Beschwerden vorhanden sind, die, sei es direkt, sei es indirekt, auf einer zu starken Vaguserregung beruhen. Ist der vagische Zustand der Zellen des Erfolgsorgans aber ohne Vermittlung des Vagus entstanden, so werden die Beschwerden nach Ausschaltung des Vagus durch Atropin die gleichen bleiben. Oft genug begegnen uns derartige Patienten, bei denen die therapeutische Anwendung des Atropin nicht den gewünschten Erfolg hat. Hierher gehört z. B. die unsichere Wirkung des Atropin bei Asthmatikern. Bleibt die Wirkung aus, dann können wir meist mit Adrenalin deswegen noch eine Wirkung erzielen, weil durch die starke sympathische Reizung eine Milieuänderung des Gewebes hervorgerufen wird.

Wenn wir nach diesen Ausführungen die Frage nach der Bedeutung der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve für die Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems beantworten wollen, so kommen wir zu dem Schluß, daß es mit ihrer Hilfe möglich ist, einen vagischen und einen sympathischen Zustand sowie eine Regulationsstörung festzustellen, daß aber noch andere Untersuchungen notwendig sind, wenn es darauf ankommt, diese Funktionsänderungen im vegetativen System in ihrer verschiedenartigen Genese zu erkennen. Wir haben teils durch die Erfahrun-

gen mit der Adrenalinblutdruckkurve, teils durch die Forschungen über die vegetativen Zentren und die vegetativen Elektrolytverschiebungen weiteren Einblick in die pathologischen Verhältnisse im vegetativen System gewonnen. Dieser Fortschritt in der Erkenntnis hat eine gewisse Komplizierung in der Beurteilung vegetativer Funktionsprüfungen zur Folge gehabt. Sicher sind wir auch jetzt noch nicht bis in die letzten Winkel dieses verwickelten Geschehens vorgedrungen, aber ich glaube doch, daß wir einen Schritt vorwärts getan haben, der uns manche Diskrepanzen zu deuten befähigt hat. Ich bleibe dabei, daß die subcutane Adrenalinblutdruckkurve noch immer die beste Methode ist, um Störungen im vegetativen System zu erkennen und gewissermaßen quantitativ festzulegen. Sie ist geeignet, Änderungen, die medikamentös oder anderweitig bedingt sind (Ernährung [*Billigheimer*[53])], innere Sekretion usw. [*Grunenberg*[34])] aufzudecken, und zwar besser als jede andere Methode. Nie darf man natürlich vergessen, daß es sich um eine biologische Methode handelt, von der man nicht erwarten kann, daß sie das vegetative System in all seinen Koordinaten so ausmißt, wie der Meterstab die Länge einer Strecke. Noch so manche Schwierigkeit wird allmählich auftreten, die uns weitere Rätsel zu lösen geben wird. Ganz falsch wäre es aber, jede Schwierigkeit der Methode zur Last zu legen oder gar zu glauben, daß es nur eine mit dem bequemen Schlagwort „Labilität des vegetativen Nervensystems" gekennzeichnete Funktionsstörung gäbe, deren Analyse ein unmögliches Beginnen wäre. Es gibt eine Vagotonie und eine Sympathikotonie im eigentlichen Sinne des Wortes, aber, und ich habe das Gegenteil niemals behauptet, es gibt nicht *nur* Vagotonie und Sympathikotonie, sondern es gibt außerdem verschiedene andere Störungen im vegetativen System, deren Grundlagen festzustellen unsere Aufgabe sein muß, zu deren genauen Analyse wir aber bisher die Adrenalinblutdruckkurve nicht entbehren können.

Literatur.

[1]) *Dresel, K.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 45, S. 955; Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **22**, 34. 1921. — [2]) *Aschner, B.*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 23, S. 1060. — [3]) *Bauer, J.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 39. 1912. — [4]) *Aschner, B.* und *H. Pick*, Klin.Wochenschr. 1924, Nr. 28, S. 1265. — [5]) *Cahn, R.* und *B. Steiner*, Jahrb. f. Kinderheilk. **99**, 44. 1922. — [6]) *Ballint, A.* und *L. Goldschmidt*, Jahrb. f. Kinderheilk. **99**, 252. 1922. — [7]) *Louros, N.*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1923, Nr. 43; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **38**, 241. 1923; Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, Nr. 15, S. 803. — [8]) *Heubner*, Vers. Dtsch. Naturforsch. u. Ärzte, Nauheim 1920. — [9]) *Czépai, K.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 33, S. 953; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 47, S. 2170. — [10]) *Sanguinetti, A.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 49, S. 1503. — [11]) *Fornet, B.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **22**, 165. 1922. — [12]) *Platz, O.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **30**, 42. 1922. — [13]) *Rothmann, M.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 28, S. 936. — [14]) *Hornig, H.*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 21. 1924. — [15]) *Lichtwitz*, Kongreß d. Dtsch. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1922, S. 270. —

[16]) *Morawitz*, Kongr. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med. 1922, S. 269. — [17]) *Eppinger, H.* und *L. Hess*, Die Vagotonie. Samml. klin. Abhandl. u. Pathol. u. Therapie d. Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen 1910, Heft 9 und 10. — [18]) *Czépai, A., B. Fornet* und *K. Toth*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 12, S. 379; Wien. Arch. f. inn. Med. **6**, 383. 1923. — [19]) *Kraus, F.* und *S. G. Zondek*, Klin. Wochenschrift 1922, Nr. 36, S. 1773. — [20]) *Falta, Newburgh* und *Nobel*, Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 97. 1911. — [21]) *Weinberg*, Kongreß d. Dtsch. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1922, S. 406. — [22]) *Moog, O.* und *W. Ambrosius*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 19, S. 944. — [23]) *Hess, Fr. O.*, Arch. f. klin. Med. **137**, 200. 1921; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **91**, 303. 1921; Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 33, S. 1553. — [24]) *Eppinger, H.*, Zur Pathologie und Therapie des menschlichen Ödems. Berlin 1917. — [25]) *Knaus, H.*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, Nr. 15, S. 798. — [26]) *Kylin, E.*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **41**, 439. 1924; Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 26. — [27]) *Hétényi, St.* und *St. Sümegi*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 5, S. 188. — [28]) *Volhard*, Verhandl. d. Dtsch. Ges. f. inn. Med., Wien 1923. — [29]) *Dresel, K.*, Handbuch von Kraus und Brugsch. Bd. X, 3. Teil, S. 1. 1922; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **37**, 373, 1923. — [30]) *Kylin, E.*, Klinische und experimentelle Studie über die Hypertonie. Stockholm 1923. — [31]) *Kahler*, Wien. klin. Wochenschr. 1923. — [32]) *Peyser, F.*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, Nr. 8, S. 496. — [33]) *Vowinckel, E.*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1924, Nr. 26, S. 1394. — [34]) *Grunenberg, K.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 23, S. 648. — [35]) *Dresel, K.*, Med. Klinik 1923, Nr. 43. — [36]) *Hess, Fr. O.*, Dtsch. Ges. f. inn. Med., Kissingen 1924. — [37]) *Isenschmidt, R.* und *Krehl*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **70**, 109. 1912. — [38]) *Sherrington C. S.*, Integrative action of the nervous system. London 1911. — [39]) *Schiff, F.* und *A. Balint*, Jahrb. f. Kinderheilk. **94**. 1921. — [40]) *Oliver* und *Schäfer*, Journ. of physiol. **16**, 1. 1894; **17**, IX, 1895; **18**, 230. 1895. — [41]) *Kahn, R. H.*, Arch. f. (Anat.) u. Physiol. 1903, S. 522. — [42]) *Pophal, R.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **19**, 739. 1921. — [43]) *Billigheimer, E.*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 6, S. 256. — [44]) *Dresel, K.* und *R. Katz*, Klin. Wochenschrift 1922, Nr. 32, S. 1601. — [45]) *Zondek, S. G.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 50, S. 1520; Biochem. Zeitschr. **132**, 362. 1922. — [46]) *Dresel, K.* und *E. Wollheim*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **205**, 375. 1924. — [47]) *Dale, H. H.*, Journ. of physiol. **34**, 163. 1906. — [48]) *Pearce, R. G.*, Zeitschr. f. Biol. **62**, 243. 1913. — [49]) *Chiari, R.* und *A. Fröhlich*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **64**, 214. 1911. — [50]) *Kolm, R.* und *E. P. Pick*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 79. 1920. — [51]) *Kraus, F.* und *S. G. Zondek*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 22, S. 996. — [52]) *Dresel, K.*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 8, S. 311. — [53]) *Billigheimer, E.*, Verhandlungen d. Dtsch. Ges. f. inn. Med., Wiesbaden 1922.

Die Bedeutung der Lipoidarten in Niere und Leber bei pathologischen Zuständen[1]).

Von
J. Iwantscheff.

(Aus dem Senckenbergischen Pathologischen Institut der Universität Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. Dr. *Bernhard Fischer*.)

(*Eingegangen am 20. August 1924.*)

Die Frage nach dem Vorkommen von Lipoiden im allgemeinen und doppelbrechenden Substanzen im besonderen ist im Laufe der letzten Jahre Gegenstand zahlreicher Forschungen gewesen. Die meisten Arbeiten beschäftigen sich damit, festzustellen, ob überhaupt in irgendwelchen Organen doppelbrechende Lipoide vorkommen. Ein relativ kleiner Teil der Autoren hat sich ferner bemüht, die in einem Organ vorkommenden Lipoide, soweit histo-chemisch möglich, zu differenzieren, und im Anschluß daran versucht, aus diesen Befunden Schlüsse auf die Zusammenhänge von Lipoiden und Organfunktion zu ziehen. Noch viel weniger Autoren aber haben die gleichen Methoden systematisch bei pathologischen Prozessen durchgeführt, und doch erscheint es außerordentlich wichtig, jetzt, nachdem wir wissen, daß den Lipoiden eine große Bedeutung im allgemeinen Stoffwechsel und in der Funktion einzelner Organe zukommt, auch das Verhalten der Lipoide bei pathologischen Zuständen zu verfolgen.

Es genügt heute nicht nur, festzustellen, daß bei irgendwelchen pathologischen Veränderungen Fette auftreten und vielleicht Doppelbrechung beobachtet wird, sondern es muß systematisch untersucht werden, was für Lipoide überhaupt in den Organen bei verschiedenen Erkrankungen beobachtet werden, um zu sehen, ob vielleicht bestimmte Zusammenhänge zwischen irgendwelchen pathologischen Prozessen und dem Lipoidstoffwechsel bestehen.

Ich habe es mir infolgedessen auf Veranlassung von Herrn Professor Dr. *Rudolf Jaffé* zur Aufgabe gemacht, die Lipoide der Leber und der Nieren bei den verschiedensten Krankheiten zu bestimmen. Ehe ich aber auf

---

[1]) Z. T. vorgetragen von Prof. *Rudolf Jaffé* auf der Naturforscher- und Ärztetagung in Innsbruck am 26. IX. 24.

die genaue Fragestellung und meine Befunde eingehe, möchte ich aus der Literatur zusammenstellen, was über das Vorkommen von Lipoiden in den genannten Organen bekannt ist.

a) Untersuchung der Niere.

Schon *Kaiserling* und *Orgler* erwähnen im Jahre 1902 das Auftreten doppelbrechender Substanzen in der Niere. *Löhlein* war aber der erste, der diesen doppelbrechenden Substanzen in der Niere besondere Beachtung schenkte und ihr Vorkommen bei entzündlichen Prozessen, ferner bei Amyloidniere, und genuiner Schrumpfniere systematisch verfolgte. Er fand bei entzündlichen Prozessen und zwar sowohl bei akuten wie bei chronischen Glomerulonephritiden, ferner bei Amyloidnieren und genuinen Schrumpfnieren doppelbrechende Substanzen in den Epithelien der gewundenen Kanälchen und im Interstitium. Dagegen vermißte er sie bei all den Fällen, bei denen eine Epithelverfettung als Folge irgendeiner Erkrankung (Tuberkulose, Diabetes, perniziöse Anämie) beobachtet wurde. *Löhlein* ist der Ansicht, daß die doppelbrechenden Substanzen in dem Interstitium in den Lymphgefäßendothelien abgelagert sind. *Störck* und *Munk* haben die Befunde von *Löhlein* bestätigt, und *Störck* hat die Vermutung ausgesprochen, daß es sich bei diesen Substanzen um Ester des Cholesterins mit den Fettsäuren handelt, und daß die im Interstitium auftretenden doppelbrechenden Lipoide nicht in den Lymphgefäßendothelien, sondern in phagocytären Wanderzellen liegen. *Dietrich* beschrieb Cholesterinester in den Epithelien der gewundenen Kanälchen bei Diabetesnieren, ein Befund, den *Kawamura* nicht bestätigen konnte, und auf technische Fehler zurückführen will. Genauer hat sich in der letzten Zeit *Weil* mit dem Auftreten von Lipoiden in den Epithelien der gewundenen Kanälchen befaßt. Er teilt seine Befunde in 3 Gruppen ein: als erste Gruppe bezeichnet er die, wo nur Fette in Epithelien nachweisbar sind, in der zweiten Gruppe fand er neben Fettablagerung in den Epithelien auch solche im Zwischengewebe, in der dritten Gruppe schließlich traten die Fetttropfen in den Epithelien an Menge zurück im Vergleich zu den im Zwischengewebe gefundenen Massen. Die Bestimmung der Lipoide ergab in den Epithelien und im Zwischengewebe gleichen Befund und zwar Glycerinester mit beigemischten phosphorhaltigen Lipoiden. Er kommt daher zu dem Schluß, daß die Ablagerung der Lipoide zunächst in den Epithelien erfolge, und daß dann entweder die verfetteten Epithelien ins Lumen abgestoßen werden, oder aber die Lipoide in das Zwischengewebe resorbiert und dann durch die Lymphbahnen abtransportiert werden. Diese Untersuchungen leiten über zu den Arbeiten, die sich vornehmlich mit der Lipoidablagerung im Interstitium beschäftigen.

So wies *Babes* darauf hin, daß man oftmals bei älteren Leuten Fettsubstanzen im Interstitium des Marks findet. *Prym* konnte Fett längs der Henle'schen Schleifen fast bei allen Leuten über 60 Jahren feststellen und gibt ausdrücklich an, daß es sich stets um isotropes Fett handelt. Auch *Segawa* gibt ausdrücklich an, daß er im Interstitium isotrope Fette gefunden hat, die nach der Smith-Dietrich'schen Methode färbbar sind. *Aschoff* dagegen betont, daß die im Markinterstitium auftretenden Fette doppelbrechend sind und er führte wegen der manchmal vorkommenden äußerlichen Ähnlichkeit mit Infarkten den Namen „Fettinfarkte" ein.

Aus dieser Literaturzusammenstellung geht also hervor, daß zwar doppelbrechende Lipoide bei verschiedenen pathologischen Prozessen gesehen worden sind, daß aber systematische Untersuchung größerer Reihen, die eine möglichst genaue Bestimmung der Lipoiden durchge-

führt hätten, noch wenig existieren, und die Ergebnisse zum Teil sich widersprechen. Ich habe daher für meine Untersuchungen die Fragestellung zugrunde gelegt, ob die bei verschiedenen pathologischen Prozessen in den Kanälchenepithelien oder im Interstitium auftretenden Lipoide nach der Kawamuraschen Tabelle bestimmbar sind, und ob zwischen dem Auftreten bestimmter Lipoide und bestimmten pathologischen Prozessen regelmäßige Übereinstimmung zu finden ist. Wenn aber das letztere der Fall ist, muß des weiteren geprüft werden, ob aus dem regelmäßigen Lipoidbefund irgendwelche Schlüsse auf bestimmte Störungen des Lipoidstoffwechsels zu ziehen sind.

Ich habe für meine Untersuchungen das Material des Senckenbergischen pathologischen Instituts benutzt, und zwar habe ich alle Fälle herangezogen, bei welchen ich überhaupt irgendwelche Veränderungen erwarten konnte. Die Fälle wurden möglichst frisch untersucht, nur einige wenige Fälle von Diabetes und chronischer Glomerulonephritis wurden dem Material der Sammlung entnommen (aber da die Befunde dieser Fälle vollkommen den Befunden der frischen Fälle entsprachen, so glaube ich auch diese Fälle in Betracht ziehen zu können, insbesondere da auch *Berberich* und *Jaffe* darauf hingewiesen haben, daß am gleichen Material auch noch nach einem Jahr Formalin-Fixierung die gleichen Resultate wie an frischem Material zu erheben sind). Ich habe in jedem Fall Gefrierschnitte untersucht und zwar habe ich sie mit Häm.-Eosin, Scharlach R, Nilblausulfat und nach den Methoden von *Fischler* und *Smith-Dietrich* gefärbt und außerdem ungefärbte Schnitte und den Nilblausulfatschnitt kalt und nach Erwärmen im Polarisationsmikroskop geprüft. Im übrigen habe ich mich vollständig der im hiesigen Institut angewandten Technik angeschlossen und verweise wegen Einzelheiten auf die Arbeit von *Berberich* und *Jaffe*. Die Bestimmung wurde ebenfalls nach der Kawamuraschen Tabelle vorgenommen.

Ich habe im ganzen 82 Nieren untersucht. Ich beginne mit der Besprechung der sogenannten Fettinfarkte.

Ich habe in Übereinstimmung mit *Prym* bei allen über 60 Jahre alten Individuen Fettablagerung im Markinterstitium gefunden und zwar war das Fett entweder längs der Henleschen Schleifen oder aber um die kleinsten Gefäße herum lokalisiert.

Ich habe im ganzen 32 Fälle von Nieren von Leuten über 60 Jahren untersucht. Die gefundenen Lipoide sind entweder feinkörnig, oft aber finden sich nur gleichmäßige Massen, bei welchen überhaupt Tropfenform nicht erkennbar ist. Mitunter kommt dieser Befund auch bei jüngeren Individuen vor, sogar bei einem 28jährigen Mädchen, das an Lungentuberkulose starb. Die hierbei gefundenen Fettmassen färbten sich mit Scharlach-R. rot bis rötlich, mit Nilblausulfat blau bis rötlich, mit der Smith-Dietrichschen Methode positiv, Fischler in einigen Fällen positiv. Es dürfte sich nach diesen Befunden um ein Gemisch von Glycerinestern und Kephalinen handeln.

Wir fanden also bei den Fettinfarkten durchaus einheitliche Befunde, konnten aber *Aschoffs* Befunde der Doppelbrechung niemals bestätigen, sondern fanden mit Übereinstimmung von *Prym* und *Segawa* ausschließlich isotrope Fette, die nach der histo-chemischen Differenzierung als Glyzerinester und Phosphatide, und zwar Kephaline, zu bestimmen waren. Die manchmal positive Fischlersche Reaktion sprach dafür, daß in einzelnen Fällen auch Fettsäuren (Seifen) beigemischt waren.

Über die Bedeutung dieser Befunde ist sehr wenig zu sagen. Mit Sicherheit ist nicht einmal zu entscheiden, ob die Lipoide auf dem Umweg über die Epithelien oder vielleicht aus dem Blut in das Gewebe ausgeschieden werden. Vielleicht spricht der oben erwähnte Befund, daß die Lipoide häufig gerade in der Umgebung kleinster Gefäße liegen, für die letztere Annahme. Ausdrücklich möchte ich noch betonen, daß diese Lipoide mit den in der Wand arteriosklerotischer Gefäße abgelagerten Lipoiden nichts zu tun haben, da die Lipoide in der Wand eines arteriosklerotisch veränderten Gefäßes, wie auch nicht anders zu erwarten war, ebenso wie in anderen Organen, hauptsächlich aus Cholesterinestern und Cholesterinfettsäuregemischen bestanden.

Gerade die Gefäßwände, um die herum die Fettinfarkte abgelagert sind, sind meist solche, die gar nicht oder in sehr geringem Grade arteriosklerotisch verändert sind. Auch möchte ich hier besonders hervorheben, daß die im Alter regelmäßig zu findenden Fettablagerungen nichts zu tun haben mit interstitiellen Lipoidbefunden, wie sie bei Nephritis auftreten, worauf ich später noch einmal eingehen werde.

Ich habe weiter die Nieren von 22 an chronischer Tuberkulose gestorbenen Patienten verschiedenen Lebensalters untersucht.

In 60% dieser Fälle fand ich Fetttropfen in den Epithelien der gewundenen und der geraden Kanälchen und zwar in verschieden starker Ausdehnung. Die Zellen selbst erscheinen nicht verändert, der Kern ist deutlich färbbar, das Protoplasma aber mehr oder weniger stark durchsetzt von meist kleinen Fetttropfen. In einem Teil der Fälle (4) findet sich außer in den Epithelien auch in dem umgebenden Bindegewebe abgelagertes Fett in kleinsten Tropfen. Die Differenzierung ergab in allen Fällen Kephaline neben Glycerinestern, nur in einem Fall waren außerdem Fettsäuren (Seifen) nachweisbar. Recht erhebliche Verfettung der Epithelien der gewundenen und der geraden Kanälchen konnte ich in zwei weiteren Fällen beobachten: es handelte sich bei dem einen Fall (S. 378/24) um eine 81jährige Frau, die an einer starken pseudomembranösen Ruhr starb, während der zweite Fall (S. 340/24) von einer 41jährigen Frau stammt, die an einem Magencarcinom starb. In dem ersten Fall erwiesen sich die Lipoide als Kephaline, in dem zweiten Fall als Fettsäuren (Seifen), in beiden Fällen neben Glycerinestern.

Ebenfalls reichliche Ablagerung von Kephalinen in den Epithelien, besonders der gewundenen, aber auch der geraden Kanälchen, fand ich bei einem Fall von chronischer Osteomyelitis, ebenso wie bei einem Fall von perniziöser Anämie, während ein zweiter Fall von perniziöser Anämie ausschließlich Glycerinester zeigte.

Wir sehen also in all den Fällen, bei denen es sich um eine sekundäre Verfettung der Nierenepithelien bei Infektionskrankheiten handelte, vollkommen den gleichen Befund, ganz gleich, ob es sich bei der Grundkrankheit um Tuberkulose oder um eine andere Infektionskrankheit oder perniziöse Anämie gehandelt hat. Es fanden sich in allen Fällen Glyzerinester, daneben fast stets Kephaline und nur ausnahmsweise Fettsäuren (Seifen).

Gesondert von den übrigen Fällen möchte ich einige Gruppen beschreiben, besonders, weil wir sehen werden, daß diese Gruppen Besonderheiten der Lipoide aufzuweisen haben. Als erste Gruppe seien 2 Fälle von Lebercirrhose genannt:

Während der eine von diesen Fällen (S. 82/24) ganz geringe Mengen von Glycerinestern in den Epithelien der gewundenen Kanälchen zeigte, wies der andere (S. 12/24) sehr reichliche Fetttropfen in den Epithelien der gewundenen und sehr spärliche in den Epithelien der geraden Kanälchen auf. Diese Fetttropfen lagen an der Basis der Zellen, manchmal auch die ganze Zelle ausfüllend. In diesem Fall fanden sich neben Glycerinestern außerordentlich reichlich Cholesterinester[1]).

Bekannt ist der reiche Fettgehalt der Nieren von Diabetikern. Ich konnte im ganzen *5 Fälle von Diabetesnieren* untersuchen, von denen allerdings nur 3 mal das Material frisch von der Leiche entnommen wurde, während die anderen 2 Fälle längere Zeit in Formalin aufbewahrt waren. Alle Fälle zeigten sehr reichliche Ablagerung von Fetttropfen in der Basis der Epithelien, besonders in den gewundenen, aber auch in den geraden Harnkanälchen. In allen Fällen bestanden die gefundenen Fette ausschließlich aus Neutralfetten, in keinem Fall war eine Spur von Cholesterinestern bzw. Cholesterinfettsäuregemischen nachweisbar. Dieser Befund ist um so auffallender, als er wesentlich von dem Befund der Leberzellen abweicht, wir werden auch auf den Befund und seine Bedeutung noch einmal zurückkommen müssen. Auch im Zwischengewebe findet man mitunter Fett abgelagert und handelt es sich auch hier ausschließlich um Neutralfette.

Schließlich habe ich *12 Fälle von Glomerulonephritis* untersucht, und zwar waren davon 4 akute, 2 subakute und 6 chronische Formen. Bei der akuten und subakuten Form findet sich bekanntlich relativ wenig Ablagerung von Fetten in den Epithelien, die mit der Dauer der Erkrankung in sehr verschiedenen Graden zuzunehmen pflegt. Diesen gleichen Befund habe ich auch gesehen und konnte feststellen, daß mitunter auch bei starker Verfettung, diese an verschiedenen Stellen verschieden stark ist. Sehr auffallend ist der Befund, der sich bei der Differenzierung ergab. Es zeigte sich nämlich, daß bei allen Fällen, auch bei denen, bei welchen wenig Fett nachweisbar war, es sich *stets um Cholesterinfettsäuregemische* handelt (Smith-Dietrichsche Färbung war stets

[1]) In einem weiteren Fall konnte ich inzwischen den gleichen Befund erheben.

positiv). Das Vorhandensein von Neutralfetten kann man ja niemals mit Sicherheit ausschließen, doch war das Aufleuchten im Polarisationsmikroskop so ausgedehnt, daß der Eindruck entstand, daß alle vorhandenen Lipoide doppelbrechend seien. Auch im Innern der Kanälchen finden sich häufig abgestoßene, mit Cholesterinestern vollgestopfte Zellen. Außerdem waren gleichfalls im Interstitium Cholesterinfettsäuregemische abgelagert und zwar wiederum in den Lymphgefäßendothelien. Diese im Interstitium gelegenen Lipoide findet man vorzugsweise in der Umgebung solcher Partien, in denen die Epithelien Einlagerung von Lipoiden zeigten. Es drängt sich dadurch die Vermutung auf, daß es sich um eine Resorption aus den zugrundegehenden Epithelien handelt.

Ein prinzipiell gleiches Verhalten findet sich auch in den Fällen von Amyloidnieren und genuinen Schrumpfnieren, soweit bei diesen Fällen eine Epithelverfettung zu beobachten ist. Ich konnte 4 Fälle von *Amyloidnieren* und 6 von *genuinen Schrumpfnieren* beobachten, die eine mehr oder weniger ausgedehnte Verfettung der Epithelien aufwiesen. Stets erwiesen sich die Lipoide als Cholesterinfettsäuregemische, während zwar die Neutralfette nicht auszuschließen, höchstens aber in geringem Grade vorhanden waren. Wenn in diesen Fällen Lipoide im Interstitium vorhanden waren, so handelte es sich auch hier um Cholesterinfettsäuregemische. Daß es sich bei den in den Gefäßwänden bei genuinen Schrumpfnieren (und zwar sowohl in größeren Gefäßen wie auch in den Arteriolen) auftretenden Lipoiden um Cholesterinester handelt, kann nicht wundernehmen, da ja die Gefäßwanderkrankung als arteriosklerotisch anzusehen ist und es bekannt ist, daß bei Arteriosklerose in der Gefäßwand Cholesterinester beobachtet werden.

Überblicken wir noch einmal unsere Nierenbefunde, so läßt sich *zusammenfassend* folgendes sagen: Bei den sogenannten Fettinfarkten handelt es sich um Kephaline, ebenso wurden bei den Epithelverfettungen, wie sie mitunter bei Infektionskrankheiten (einschließlich Tuberkulose) vorkamen, Neutralfette und Phosphatide gefunden. Bei Diabetesfällen finden sich ausgedehnte Verfettungen, aber ausschließlich Neutralfette, im Gegensatz dazu finden sich bei allen Fällen von Glomerulonephritis ebenso wie bei Verfettungen, wie sie bei Amyloidnieren und genuinen Schrumpfnieren beobachtet werden, Cholesterinfettsäuregemische. In den letzteren Fällen sind auch die im Interstitium auftretenden Lipoide Cholesterinfettsäuregemische. Unsere Befunde decken sich also weitgehend mit den von *Löhlein* mitgeteilten.

Wir können wohl daraus den Schluß ziehen, daß die in der Niere auftretenden Lipoide verschieden zu bewerten sind. Warum es im Alter regelmäßig zur Ablagerung von Kephalinen im Interstitium kommt, ist einstweilen nicht zu erklären. Wir wissen nur so viel, daß im Alter überhaupt der Lipoidstoffwechsel ein anderer ist als in der Jugend. Es wäre

aber erst eine genaue Durchforschung des Lipoidstoffwechsels im Alter und in der Jugend erforderlich, um zur Klärung der Einzelheiten zu kommen.

Das Auftreten von Fett in den Nierenepithelien bei Infektionskrankheiten einschließlich der Tuberkulose kann als harmlos angesehen werden, da es sich hier um Glycerinester und in geringen Graden um Phosphatide handelt. Wir wissen ja auch aus klinischer Erfahrung, daß die Erscheinungen von seiten der Nieren sehr geringgradig sind und bei Beseitigung der Ursache zu verschwinden pflegen. Sehr viel wesentlicher sind dagegen die Veränderungen, wie sie bei Glomerulonephritis, Amyloidnieren und genuinen Schrumpfnieren beobachtet werden. Der Befund von Cholesterinfettsäuregemischen in den Epithelien, der bei chronischer Glomerulonephritis sehr groß sein kann, spricht dafür, daß infolge einer solchen Erkrankung nicht nur der Eiweißstoffwechsel, sondern auch der Lipoidstoffwechsel gestört ist, ein Befund, der auch wohl klinischer Beachtung wert wäre. Wir werden bei der Auswertung der Befunde noch einmal hierauf zurückkommen.

b) Untersuchung der Leber.

Wenn die Literaturzusammenstellung über die in den Nieren vorkommenden Lipoide schon gezeigt hat, daß einschlägige Angaben spärlich vorliegen, so sind die Untersuchungen über die in der Leber vorkommenden Lipoide noch viel spärlicher. Es ist das um so auffallender, als gerade die Verfettung der Leber bekanntlich so häufig beobachtet wird und als Begleiterscheinung verschiedener Erkrankungen mit sehr großer Regelmäßigkeit auftritt.

Chalatow geht in seiner ausführlichen Darstellung der anisotropen Verfettung auch auf die Verfettung der Leber ein. Er ist der Ansicht, daß doppelbrechende Lipoide nur dann auftreten, wenn vorher eine Verfettung der Leberzellen mit Neutralfetten vorhanden war. Irgendwelche Regel über das Auftreten von doppelbrechenden Substanzen gibt er aber nicht an, und man muß nach seinen Angaben annehmen, daß jedesmal, wenn eine Neutralfettaufnahme der Leberzellen stattgefunden hat, ganz gleich, auf welcher Basis das geschehen ist, und ganz gleich, ob die Leberzellen dabei geschädigt sind oder nicht, eine anisotrope Verfettung vorkommen kann, wenn durch ein großes Angebot von seiten des Blutes eine Ablagerung von anisotropen Lipoiden möglich ist. Er hebt hervor, „das isotrope Fett infiltriert gewöhnlich die Leberzellen in Gestalt von zahlreichen, ziemlich großen Tropfen. Die anisotropen Fette treten gewöhnlich anfänglich in Gestalt von Hüllen um die isotropen Fetttropfen auf, die die Leberzellen infiltrieren.“ Auch *Versé* hat in der Leber innerhalb des Neutralfettes doppelbrechende Substanzen nachgewiesen, aber diesen Befund systematisch nicht verfolgt. Auch in den Kupfer'schen Sternzellen kommen bekanntlich Fetttropfen zur Beobachtung, und zwar unabhängig von dem Fettgehalt der Leberzellen. *Rössle* fand sie bei Diabetes, *Helly* dagegen bemerkt, daß es überhaupt häufig zu beobachten sei, daß die Sternzellen fetthaltig sind. *Aschoff* meint, daß die Kupfer'schen Sternzellen gerade so wie sie die Fähigkeit der Farbstoffspeicherung haben, auch Chol-

esterinester phagocytieren können. Er selbst beschreibt 2 Fälle von Lebercirrhose, bei denen die Sternzellen mit Cholesterinestern vollgestopft waren. *Kawamura* dagegen glaubt nicht an die Fähigkeit der Kupferschen Sternzellen Cholesterinester zu speichern, auch *Fex* bezweifelt die *Aschoff*schen Befunde, weil er bei Lebercirrhosen chemisch sehr niedrige Werte von Cholesterinestern fand. Dagegen haben *Berberich* und *Hotta* bei Beri-Beritauben, bei denen chemisch in fast allen Organen sehr hohe Cholesterinwerte festzustellen waren, histochemisch in den Kupferschen Sternzellen, ebenso wie im übrigen reticuloendothelialen Apparat sehr reichlich Cholesterinester gefunden. *Petri* fand bei Phosphorvergiftung und bei akuter Leberatrophie in den Leberzellen Neutralfette und Phosphatide als Hülle um die Neutralfetttropfen. Die Sternzellen waren frei.

Aus der Literatur geht also hervor, daß doppelbrechende Lipoide in den Leberzellen und in den Kupferschen Sternzellen festgestellt worden sind. Von Zusammenhängen mit anderen Erkrankungen finden sich aber nur die Angaben, daß bei Diabetes (*Rössle*) und bei Lebercirrhose (*Aschoff*) die Kupferschen Sternzellen in ausgedehntem Maße Cholesterinester enthalten sollen. Systematische Untersuchungen, ob bei bestimmten Erkrankungen bestimmte Lipoide regelmäßig zu beobachten sind, fehlen aber für die Leber vollständig. Ich habe infolgedessen auch die Leber von dem Gesichtspunkt aus untersucht, ob auch mit histochemischen Methoden irgendwelche Regelmäßigkeit betreffs Auftretens bestimmter Lipoidarten in den Leberzellen und in den Kupferschen Sternzellen zu beobachten sind.

Ich habe im ganzen 77 Lebern untersucht und fast durchweg von denselben Fällen, von denen ich auch die Nieren geprüft habe. Zunächst verfüge ich über 22 Lebern bei Tuberkulose.

Es war auffallend, daß die Hochgradigkeit der Verfettung durchaus nicht von der Schwere der Tuberkulose abhängt, ein Befund, der ja im übrigen auch schon bekannt ist. Ebenso konnte ich wiederum die Tatsache bestätigen, daß die Verfettung der Leberzellen als großtropfig in der Peripherie der Acini auftritt und nur bei ausgedehnten Verfettungen auch auf das Zentrum der Acini übergreift. Die Bestimmung des Fettes ergab in jedem Fall in der Hauptsache Neutralfett. Bei Polarisation zeigt sich aber fast stets, daß die großen Neutralfetttropfen von einer schmalen Hülle doppelbrechender Substanzen umgeben sind. Die Doppelbrechung verliert sich bei Erwärmen und erscheint bei Abkühlung wieder. Auch bei der Smith-Dietrichschen Färbung kann man gewöhnlich den dunkel gefärbten Saum um die Fetttropfen erkennen. Nur in 4 Fällen habe ich diese doppelbrechenden Hüllen um die Neutralfetttropfen vermißt. In 2 Fällen weicht der Befund etwas ab, insofern als die einzelnen Fetttropfen, die die Zellen erfüllen, nicht so groß waren und es zeigte sich bei der Untersuchung im Polarisationsmikroskop, daß zwar die Mehrzahl der Fetttropfen Neutralfette waren, aber daß zwischen diesen Tropfen einzelne gelegen waren, die im ganzen Doppelbrechung zeigten, welche bei Erwärmung verschwand, während bei Erkalten die typischen Kreuze auftraten. Die Menge der anisotropen Fette war recht schwankend, mitunter spärlich, mitunter recht reichlich, ohne daß sich ein Grund für die verschieden starke Ablagerung angeben ließ. In einer Reihe der Fälle fanden sich in den Leberzellen Fettsäuren und Seifen beigemischt.

Wir sahen also in den Fettlebern der Tuberkulösen der Hauptmasse nach Neutralfette, gewöhnlich aber als Hüllen um die Neutralfetttropfen herum einen schmalen Saum von Cholesterinestern bzw. Cholesterinfettsäuregemischen, in einzelnen Fällen auch Tropfen von Cholesterinestern auftreten.

Ähnlich wie bei den tuberkulösen Fettlebern ist der Befund bei den Stauungsfettlebern, wovon ich 3 Fälle untersuchte. Auch dort waren die Neutralfetttropfen umgeben von Hüllen von Cholesterinestern bzw. Cholesterinfettsäuregemischen. Besonders reichlich doppelbrechende Fette neben kleinen Mengen von Glycerinestern fand ich bei einem 8 Monate alten Kind (S. 115/24), das an eitriger Meningitis gestorben war. Ebenfalls konnte ich Cholesterinester und Cholesterinfettsäuregemische als Hüllen um Neutralfetttropfen in 2 Fällen von perniziöser Anämie nachweisen. Von Lebercirrhosen konnte ich 2 Fälle untersuchen. In beiden Fällen war die Verfettung sehr ungleichmäßig verteilt. Einzelne Acini bzw. Pseudoacini waren fast vollständig frei von Fett, während die Leberzellen in anderen Läppchen vollständig mit Fett angefüllt waren. Auch in diesen Fällen fanden sich neben Neutralfetten Cholesterinester bzw. Cholesterinfettsäuregemische. Auch die Sternzellen enthielten in beiden Fällen Cholesterinester, ein Befund, auf den ich noch zurückkommen werde.

Ich habe ferner bei 32 Fällen die Leber älterer Leute untersucht, bei denen ich auch in den Nieren den Fettinfarkt untersuchte, gleichgültig an welcher Erkrankung die Betreffenden zugrunde gegangen waren. Ich will diese Fälle nicht nach ihrer Erkrankung gruppieren, weil sich kein wesentlicher Unterschied zeigte. Es fanden sich einzelne Fetttropfen, die aus Neutralfetten bestanden und meist auch eine schmale Hülle von Cholesterinestern bzw. Cholesterinfettsäuregemischen zeigten. Fünfmal fanden sich dabei Fettsäuren (Seifen) in geringen Mengen beigemischt. Auch bei Diabetes sowie bei Glomerulonephritis sind die Befunde in der Leber die gleichen, in der Hauptsache Neutralfette mit Beimischung von Cholesterinestern bzw. Cholesterinfettsäuregemischen. Die Verfettung war in den Fällen von Nephritis manchmal ziemlich stark, das Verhältnis von den Neutralfetten zu den Cholesterinestern fast das gleiche. Schließlich sei noch erwähnt, daß bei Verfettung bei Amyloidlebern die Befunde im ganzen die gleichen waren, und zwar neben Neutralfetten Cholesterinester bzw. Cholesterinfettsäuregemische und in kleinen Mengen Fettsäuren und Seifen.

Wir haben also bei unserer Lipoidprüfung der Leber in den Leberzellen ziemlich einheitliche Befunde erhalten, und zwar unabhängig von der zum Tode führenden Erkrankung. Es fanden sich stets in der Hauptsache Neutralfette, gewöhnlich als umgebende Hülle um die Neutralfetttropfen herum feine Schichten doppelbrechender Substanzen (Cholesterinester bzw. Cholesterinfettsäuregemische). Daneben wurden allerdings bei einigen Fällen von Tuberkulose und in einem Fall von eitriger Meningitis zwischen reinen Neutralfetttropfen einzelne Tropfen von Cholesterinestern bzw. Cholesterinfettsäuregemischen gefunden.

Während wir bisher nur die Befunde in den Leberzellen berücksichtigt haben, müssen wir uns jetzt die Frage vorlegen, wie sich die Kupferschen Sternzellen in bezug auf den Lipoidgehalt verhalten. Es ist ja eine bekannte Erscheinung, daß die Kupferschen Sternzellen fetthaltig

sein können, und ich habe eingangs erwähnt, daß *Aschoff* doppelbrechende Lipoide in den Sternzellen nachgewiesen hat. Es ist nun manchmal recht schwierig, zu entscheiden, ob doppelbrechende Lipoide, besonders wenn sie nur in ganz geringen Mengen vorhanden sind, in den Leberzellen oder in den Sternzellen liegen. Denn im frischen Schnitt, in dem die Doppelbrechung zuerst zu suchen ist, ist schwer zu sagen, wo diese doppelbrechenden Substanzen liegen. Ich habe infolgedessen Befunde nur dann berücksichtigt, wenn sie ganz einwandfrei waren und muß betonen, daß in einem oder im anderen Falle Lipoide und besonders doppelbrechende Lipoide trotzdem vorhanden gewesen sein können. Ich bin aber der Ansicht, daß die Möglichkeit einer fehlerhalten Beurteilung eine geringere ist, wenn ich nur ganz eindeutige Befunde als positiv ansehe und auf diese Weise vielleicht einen positiven Befund übersehe, als wenn ich zweifelhafte Befunde als positiv registriert hätte.

In allen Fällen, in denen ich überhaupt Lipoide in den Kupferschen Sternzellen nachweisen konnte, konnte ich auch Doppelbrechung feststellen. Da allerdings die Doppelbrechung nur recht spärlich erschien, während die Färbung in Scharlach-R. und im Nilblausulfatpräparat eine sehr kräftige war, so glaube ich annehmen zu müssen, daß stets außer den doppelbrechenden Substanzen auch Neutralfette vorhanden waren. Die Smith-Dietrichsche Färbung war in einem großen Teil der Fälle positiv.

Für die Mehrzahl der Fälle ist es schwer, bestimmte Regeln aufzustellen; so fand ich z. B. bei 5 Fällen von Tuberkulose (im ganzen habe ich 22 Fälle von Tuberkulose untersucht, davon zeigten 18 anisotrope Verfettung der Leberzellen, gleichzeitige Verfettung von Leberzellen und Sternzellen sah ich in 5 Fällen) in den Kupferschen Sternzellen Cholesterinester. Ferner in einem Fall von Nephritis (von 12 untersuchten Fällen waren die Leberzellen immer mehr oder weniger verfettet, in 5 Fällen waren Cholesterinester bzw. Cholesterinfettsäuregemische, in 1 Fall von diesen waren auch die Kupferschen Sternzellen cholesterinesterhaltig), ebenso in 1 Fall von chronischer Osteomyelitis waren die Sternzellen mit doppelbrechenden Substanzen beladen. Bei 8 Fällen von Lebern, die von Leuten über 60 Jahren stammten, waren die Kupferschen Sternzellen cholesterinesterhaltig (von 20 Fällen waren 8 mal nur die Leberzellen von anisotropen Substanzen beladen, in 4 Fällen waren nur isotrope Fette und bei den oben erwähnten 8 Fällen anisotrope Verfettung von Leberzellen und Sternzellen). Auch bei dem oben erwähnten 8 Monate alten Kinde, das an Meningitis gestorben war, das auch sehr viel Cholesterinester in den Leberzellen enthielt, fanden sich auch reichlich Cholesterinester in den Kupferschen Sternzellen.

Während bei den bisher genannten Erkrankungen sichere Zusammenhänge mit der Grundkrankheit nicht zu erkennen waren, glaube ich für 2 bestimmte Erkrankungen ein regelmäßiges Auftreten von Lipoiden in den Sternzellen festgestellt zu haben, und zwar handelt es sich dabei um Patienten, die an Lebercirrhose und Diabetes zugrunde gegangen waren.

Von Lebercirrhose konnte ich allerdings nur 3 Fälle untersuchen, fand aber bei diesen Fällen die Kupferschen Sternzellen reichlich mit Cholesterinestern

beladen, ein Befund, den auch *Aschoff* in 2 Fällen erhoben hat. Im Gegensatz zu diesem reichlichen Gehalt an Cholesterinestern in den Sternzellen war, wie schon erwähnt, der Gehalt der Leberzellen an diesen Lipoiden zwar vorhanden, aber außerordentlich spärlich. Genau so war der Befund auch bei Diabetes. Auch hier fanden sich, wie erwähnt, in den Leberzellen Neutralfette mit schmalem Saum doppelbrechender Substanzen, während die Kupferschen Sternzellen mit Cholesterinestern vollgestopft erschienen.

Suchen wir nun diesen Befund der Sternzellen und die Verschiedenheit des Befundes der Leberzellen und der Sternzellen zu deuten, so müssen wir nach meiner Ansicht wohl mit *Aschoff* annehmen, daß es sich bei dem Lipoidgehalt der Kupferschen Sternzellen um eine Speicherung durch Phagozytose handelt.

Jaffé hat mit verschiedenen Mitarbeitern darauf hingewiesen, daß auch in den Zellen der Nebennierenrinde, des Ovariums, sowie in den Zwischenzellen des Hodens Lipoide gespeichert werden und er konnte mit *Baer* zusammen zeigen, daß im Experiment auch bei Kaninchen, die sonst in diesen Zellen keinerlei doppelbrechende Lipoide aufweisen, nach Cholesterinfütterung gleichfalls in diesen Zellgruppen Cholesterinester auftreten.

Nehmen wir nun an, daß auch die in den Kupferschen Sternzellen zu findenden Lipoide durch Speicherung in diese gelangt seien, so müssen wir annehmen, daß gerade bei solchen Erkrankungen, bei denen erfahrungsgemäß der Blutcholesterinspiegel erhöht ist, auch die Ablagerung vorzugsweise gefunden wird. Wenn wir nun von diesem Gesichtspunkt aus unsere Fälle übersehen, so fällt auf, daß das der Fall ist, besonders bei 2 Krankheiten, nämlich Lebercirrhose und Diabetes, also 2 Krankheitsgruppen, bei denen eine Vermehrung des Cholesterins im Blute beobachtet wird.

Die anderen Fälle, in denen Cholesterinester oder Cholesterinfettsäuregemische beobachtet waren, treten an Masse gegen diese 2 Gruppen zurück. Und es ist durchaus nicht ausgeschlossen, daß auch bei diesen Fällen eine Vermehrung des Blutcholesterinspiegels vorgelegen hat, besonders wenn wir auch in den gleichen Fällen, wie z. B. bei dem 8 Monate alten Kinde, das an Meningitis gestorben war, gleichzeitig reichliche doppelbrechende Substanzen in den Leberzellen fanden. Genaue Aufschlüsse auf diese Frage kann man natürlich nur dann geben, wenn man Fälle untersucht, bei denen der Blutcholesteringehalt in den letzten Tagen vor dem Exitus festgestellt worden ist.

Schwieriger als in den Kupferschen Sternzellen ist das Auftreten von doppelbrechenden Substanzen in den Leberzellen zu erklären. *Chalatow* hat schon darauf hingewiesen, daß in den Leberzellen doppelbrechende Lipoide nur dann auftreten, wenn zuvor Neutralfette vorhanden sind, und er schließt daraus, daß eine Schädigung der Leberzellen der anisotropen Verfettung vorangehen müsse. Wenn *Chalatow* mit seiner Ver-

mutung recht hat, so müßte man also annehmen, daß auch bei unseren Fällen, die Leberzellen vorher geschädigt waren, eine Annahme, die zum mindesten nicht zu widerlegen ist. Damit ist aber natürlich noch nicht gesagt, ob gleichzeitig eine Vermehrung des Blutcholesteringehaltes vorausgegangen sein muß, oder ob es sich vielleicht bei der Zellschädigung um eine Permeabilitätsänderung handelt, die dem Cholesterinester das Eindringen ermöglicht, so daß es jetzt nach der eingetretenen Permeabilitätsänderung auch bei nicht vermehrtem Blutcholesteringehalt zur Ablagerung von Cholesterinestern kommen kann. Dafür, daß tatsächlich eine Leberschädigung vorliegt, sprechen auch unsere Befunde insofern, als wir niemals Cholesterinester allein fanden, sondern sahen, daß die Hauptmasse des Fettes stets von Neutralfetten gebildet war, und die anisotropen Lipoide als eine schmale Hülle die Neutralfetttropfen umgeben. Dafür aber, daß diese vermeintliche Zellschädigung in einer Permeabilitätsänderung zu suchen ist, sprechen auch noch nicht veröffentlichte Versuche von *Jaffé*. Er konnte nämlich zeigen, daß nach intravenöser Eiseninjektion stets ausschließlich die Kupferschen Sternzellen das Eisen aufspeichern und bei wochenlangem Fortsetzen der Injektionen sich die Sternzellen sehr erheblich vergrößern und eine sehr große Menge von Eisen speichern. Injiziert man aber gleichzeitig bestimmte Substanzen, die erfahrungsgemäß die Leberzellen schädigen, so kann man dadurch erreichen, daß auch die Leberzellen vollständig mit Eisenkörnchen angefüllt werden. Es ist wahrscheinlich, daß auch hier die Speicherung in den Leberzellen dadurch erfolgt, daß die Permeabilität der Zellmembran, durch die gleichzeitig injizierten Gifte verändert worden ist, und ich glaube, daß wir uns ebenso, wenigstens in einem großen Teil der Fälle, den Befund von Cholesterinestern in den Leberzellen erklären können. Dafür spricht auch der Befund, daß wir bei Diabetes und Lebercirrhose größere Mengen in den Sternzellen als in den Leberzellen sehen, ein Befund, der sich auch in anderen Fällen wiederholte.

Die Fälle, in denen ich keine Cholesterinester in den Sternzellen bei positivem Befund der Leberzellen notierte, sind durchweg solche, in denen es mir nicht leicht war, die Befunde in den Sternzellen zu bestimmen, es ist also durchaus nicht ausgeschlossen, daß auch in diesen Fällen, bei denen es sich überhaupt nur um einen geringen Grad von Lipoidablagerung handelte, auch die Sternzellen befallen waren, ohne daß der Nachweis einwandfrei glückte.

Schließlich muß ich es als auffallend bezeichnen, daß in fast allen Fällen, in denen in den Leberzellen überhaupt Fetttropfen beobachtet wurden, der histochemische Befund annähernd gleich war. Es fand sich fast stets der Hauptsache nach Neutralfett, während als schmale Hüllen um die Neutralfetttropfen Cholesterinester oder Cholesterinfettsäuregemische nachweisbar waren. Die Fälle, in denen Neutralfett ohne Chol-

esterinesterbeimischung zu finden waren, sind als seltene Ausnahmen zu bezeichnen. Wenn nun unsere oben angeführte Annahme richtig ist, daß nämlich Cholesterinester und Cholesterinfettsäuregemische nur dann in die Leberzellen gelangen können, wenn eine Zellschädigung bzw. Permeabilitätsänderung der Zellen eingetreten ist, so mußten wir zu dem weiteren Schluß kommen, daß in all den Fällen, in denen wir Fetttropfen in den Leberzellen beobachtet haben, eine Zellschädigung vorgelegen hat.

Diese Annahme ist auch durchaus möglich; sie wäre wohl dadurch zu erweisen, daß man bei plötzlich an Unfällen Verstorbenen, deren Leber Fetttropfen als Zeichen der Verdauung enthalten, gleichzeitig die Lipoidbestimmung machte. Dann müßte man erwarten, in diesen Fällen nur Neutralfette ohne Cholesterinbeimischung zu finden. Solches Material stand mir leider nicht zu Verfügung.

c) *Vergleich der Nieren- und Leberbefunde.*

Nachdem wir in den vorhergehenden Kapiteln die Lipoidbefunde der Niere und der Leber gesondert besprochen haben und versucht haben, für die Befunde eine Erklärung zu geben, müssen wir jetzt noch die Nieren und Leberbefunde miteinander vergleichen und sehen, ob unsere Lipoidbefunde aus dem Krankheitsbild zu erklären sind, bzw. wie Lipoidbefunde und Krankheitsbild in Einklang gebracht werden können. Wir wollen dabei so vorgehen, daß wir als einzelne Gruppe einmal die Induviduen über 60 Jahre, andererseits aber die verschiedenen Krankheitsbilder zusammenstellen.

Überblicken wir zunächst einmal die 33 Fälle, die Individuen über 60 Jahre betrafen, so ist zunächst hervorzuheben, daß Fettablagerung im Interstitium der Marksubstanz der Niere in keinem einzigen Fall fehlte und zwar bestanden die Fettsubstanzen aus Neutralfetten und Kephalinen.

Wenn gleichzeitig in den Epithelien der Harnkanälchen Fett beobachtet wurde, und das war bei einigen, besonders solchen Fällen, die an Infektionskrankheiten zugrunde gingen, der Fall, fanden sich gleichfalls nur Neutralfette und Kephaline, höchstens waren Fettsäuren und Seifen beigemengt. Cholesterinester oder Cholesterinfettsäuregemische waren in der Niere nur ein einziges Mal nachweisbar und hier handelte es sich um einen 79 Jahre alten Mann, der einer subakuten Glomerulonephritis erlag.

Die gleichzeitige Untersuchung der Leber ergab in allen Fällen in den Leberzellen mehr oder weniger reichlich Neutralfettablagerung, in der Mehrzahl der Fälle mit geringgradiger Cholesterin- bzw. Cholesterinfettsäuregemischebeimengung. In den Sternzellen waren nur 9 mal mit Sicherheit Cholesterinester bzw. Cholesterinfettsäuregemische nachweisbar. Wir können diese Befunde wohl so erklären, daß die Lipoidablagerungen in den Nieren nicht auf eine Schädigung der Niere zurückzuführen sind. Wenn wir andererseits oben ausführten, daß die Cholesterinbefunde in den Sternzellen mit Wahrscheinlichkeit durch Speicherung zu erklären sind, während für die Leberzellen gleichfalls eine Speicherung, aber erst nach eingetretener Zellschädigung bzw. Permeabilitätsänderung anzunehmen ist, so sind unsere Befunde bei alten Leuten durchaus erklärlich. Wir brauchen nur daran zu denken, daß im Alter der Cholesterinspiegel des Blutes oft erhöht ist, während

andererseits auch eine Leberschädigung bei sehr vielen Krankheiten vorkommt und auch unter unserem Material Todesfälle an Peritonitis, Pneumonie, Grippe, Dysenterie usw. in großer Menge vorhanden sind.

Bei chronischer Tuberkulose fanden wir die Epithelien, besonders der gewundenen, oft auch der geraden Kanälchen, verfettet, wir fanden aber auch hier nur Neutralfette und Kephaline. Fettablagerung im Interstitium sahen wir bei Tuberkulose, wenn es sich um Individuen über 60 Jahre handelte. Die Verfettungen in der Leber waren hier sehr reichlich. Die Fettarten nahmen im Vergleich zu der vorigen Gruppe etwa proportional zu, d. h.: die Zunahme betraf in gleicher Weise die Neutralfette und die Cholesterinester bzw. Cholesterinfettsäuregemische.

Im Gegensatz dazu findet sich bei Tuberkulösen keine Zunahme der Lipoide der Sternzellen; im Gegenteil: der Nachweis von Cholesterinestern bzw. Cholesterinfettsäuregemischen in den Sternzellen gelang nur in einem relativ kleinen Prozentsatz der Fälle, nämlich von 22 Fällen nur 5 mal. Bedenkt man nun, daß bei Tuberkulose der Regel nach der Blutcholesterinspiegel herabgesetzt ist und nur in wenigen Fällen normale oder erhöhte Werte zeigt, so sind unsere Befunde wiederum durch unsere mehrfach erwähnte Annahme der Speicherung erklärt. Wir können dann nämlich annehmen, daß nur in den Fällen, in denen der Blutcholesterinspiegel nicht herabgesetzt oder gar erhöht war, die Speicherung in den Sternzellen erfolgte, daß aber das etwas häufigere Auftreten von Cholesterinestern und Cholesterinfettsäuregemischen in den Leberzellen so zu erklären ist, daß nach der eingetretenen Permeabilitätsänderung der Leberzellen diese auch bei nichtvermehrtem oder gar vermindertem Blutcholesteringehalt diese an sich zu reißen vermögen. Wir müssen leider einstweilen mit derartigen Hypothesen arbeiten, doch wäre es durchaus möglich, diese Fragestellung zu klären, wenn im Leben kurz vor dem Tode der Blutcholesteringehalt festgestellt werden könnte.

Auf die Krankheiten, von denen ich nur wenige Fälle untersuchen konnte, möchte ich in Einzelheiten nicht eingehen, möchte aber nur betonen, daß ich in keinem dieser Fälle, weder bei akuten Infektionskrankheiten noch bei perniziöser Anämie, in den Nieren auch nur Spuren von Cholesterinestern bzw. Cholesterinfettsäuregemischen gesehen habe. Wenn Fett in der Niere beobachtet wurde, handelte es sich stets um Neutralfette und Kephaline. Unabhängig davon finden sich hierbei in der Leber des öfteren sowohl in den Sternzellen als auch in den Leberzellen Cholesterinester bzw. Cholesterinfettsäuregemische.

Unsere bis jetzt besprochenen Befunde zeigen einwandfrei, daß Leber und Niere durchaus verschiedene Lipoidbefunde zeigen können, daß also die Befunde in Leber und Niere verschieden zu werten sind; das geht aber mit besonderer Deutlichkeit aus den folgenden Gruppen hervor.

Zunächst einmal ist der Befund bei Diabetikern auffallend; in 5 Fällen fanden wir in vollkommen gleicher Weise die Epithelien der Niere außerordentlich stark verfettet, auch im Interstitium der Rinde fand sich Fettablagerung. Alle diese Fette bestanden aber ausschließlich aus Neutralfetten. Im Gegensatz dazu waren die Kupferschen Sternzellen geradezu vollgestopft mit Cholesterinestern, während das ziemlich reichliche Fett der Leberzellen wiederum aus Neutralfett mit schmaler Hülle von Cholesterinestern bzw. Cholesterinfettsäuregemischen bestand.

Auch dieser Befund ist durchaus erklärlich mit unserer oben gegebenen Darstellung. Wir wissen nämlich, daß bei Diabetes der Regel nach der Blutcholesteringehalt wesentlich erhöht ist. Als Folge dieser Erhöhung des Blutcholesterinspiegels kommt es zur Ablagerung in den Kupferschen Sternzellen und weiterhin nach Schädigung der Leberzellen in geringem Grade auch in diesen. Die Niere aber ist an diesem ganzen Prozeß unbeteiligt, vielmehr muß die Nierenverfettung als besonderer, vielleicht degenerativer Prozeß angesehen werden.

In starkem Gegensatz zu diesem Befund stehen die Befunde bei Glomerulonephritis, Amyloidnephrose und genuiner Schrumpfniere. Wir sehen nämlich bei all diesen Krankheitsgruppen, soweit überhaupt eine Verfettung von Nierenepithelien zu beobachten ist, große Mengen von Cholesterinfettsäuregemischen in diesen auftreten; wir konnten auch beschreiben, wie Cholesterinfettsäuregemischtropfen zum Teil in den abgestoßenen Epithelzellen, zum Teil frei im Lumen der Harnkanälchen angetroffen wurden.

Bei diesem starken Befallensein der Niere fehlt jeder histochemische Nachweis von Cholesterinestern bzw. Cholesterinfettsäuregemischen in den Sternzellen der Leber.

In den Leberzellen dagegen fanden sich, soweit eine ausgedehnte Neutralfettverfettung vorlag, wieder Hüllen von Cholesterinestern oder Cholesterinfettsäuregemischen.

Die klinischen Angaben über den Blutcholesteringehalt bei Nephritis sind noch durchaus schwankend, während manche Forscher eine Vermehrung feststellen (*Hey*, *Roche*, *Grigauch*), wird diesem Befund von anderen Autoren (*Henes*, *Port* fand sie nur bei Nephrose) widersprochen. Erst jüngst weisen *Pribram* und *Klein* darauf hin, daß bei Hypertonikern regelmäßig eine Hypercholesterinämie gefunden wird, daß diese aber wieder schwindet, wenn Ödeme und Kachexie auftreten. Zum Vergleich mit unseren anatomischen Befunden wären aber wieder nur solche Fälle geeignet, bei denen kurz vor dem Tode eine Blutcholesterinbestimmung vorgenommen worden ist.

Es wäre durchaus denkbar, daß trotz der Ausscheidung durch die Niere eine Hypercholesterinämie besteht, indem der Körper den Verlust überkompensiert. Wenn wir dann trotzdem bei den Sektionen in

den Kupferschen Sternzellen keine Ablagerung finden, so wäre das nach den oben besprochenen Befunden von *Pribram* und *Klein* durchaus erklärlich, wenn nämlich im letzten Stadium die Hypercholesterinämie einer Hypocholesterinämie Platz gemacht hatte.

Unsere Untersuchungen haben also gezeigt, daß mit Wahrscheinlichkeit dem Lipoid — und besonders dem Cholesterinstoffwechsel bei verschiedenen pathologischen Prozessen eine wesentliche Bedeutung zukommt, sie haben aber besonders den Nachweis erbracht, daß es in keiner Weise ausreicht, wenn man bei pathologischen Prozessen in irgend welchen Organen Verfettungen feststellt. Es ist durchaus erforderlich, wenn man Klarheit über die Bedeutung der Fettbefunde erhalten will, eine Bestimmung der Fettsubstanzen vorzunehmen.

Schlußsätze.

1. Der sogenannte Fettinfarkt der Niere ist regelmäßig bei allen Leuten über 60 Jahre zu finden. Die Lipoide bestehen hierbei ausschließlich aus Neutralfetten und Phosphatiden.

2. Bei Verfettung der Epithelien der Niere, wie sie bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten häufig gefunden werden, finden sich ausschließlich Neutralfette und Phosphatide.

3. Gleichzeitig mit Fettablagerung in der Niere wird häufig Fettablagerung in der Leber gefunden. Die Fette in den Leberzellen bestehen der Regel nach aus großen Neutralfetttropfen, die von einer schmalen Hülle, die aus Cholesterinestern oder Cholesterinfettsäuregemischen besteht, umgeben werden. In den Kupferschen Sternzellen finden sich stets, wenn überhaupt in ihnen Fett beobachtet wird, Cholesterinester oder Cholesterinfettsäuregemische.

4. Bei Diabetes bestehen die ausgedehnten Fettablagerungen in den Nierenepithelien ausschließlich aus Neutralfetten. Im Gegensatz dazu sind die Kupferschen Sternzellen vollgestopft mit Cholesterinestern. In den Leberzellen finden sich Neutralfetttropfen mit einer schmalen Hülle von Cholesterinfettsäuregemischen. Bei Glomerulonephritis, genuiner Schrumpfniere und Amyloidnephrose finden sich, soweit überhaupt Verfettung der Nierenepithelien beobachtet wird, in diesen große Mengen von Cholesterinfettsäuregemischen. In allen diesen Fällen sind die Kupferschen Sternzellen frei von Lipoiden. In den Leberzellen finden sich, wenn in ihnen Fett zu beobachten ist, mehr oder weniger reichlich Neutralfetttropfen mit schmaler Hülle von Cholesterinestern oder Cholesterinfettsäuregemischen.

Literatur.

Aschoff, In Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 4. Aufl. 1919. — *Aschoff*, Berichte der naturforschenden Gesellschaft zu Freiburg **20**, 65. 1915. — *Bär-Jaffé*, Über Cholesteringehalt der Nebennieren und Keimdrüsen bei Kaninchen. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **10**, Heft 1. 1924. — *Babes*, Über das Auftreten von Fett im interstitiellen Gewebe der Niere und im Innern der Nierengefäße. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **19**, Nr. 7, S. 275. 1908. — *Berberich-Jaffé*, Der Lipoidstoffwechsel der Ovarien mit besonderer Berücksichtigung des Menstruationscyclus nebst Untersuchungen an Nebennieren und Mamma. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **10**, Heft 1. 1924. — *Berberich-Hotta*, Cholesterinuntersuchungen an Tauben bei experimentellen Beri-Beriartigen Erkrankungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **373**. 1924. — *Chalatow*, *S. S.*, Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Verlag G. Fischer, Jena 1922. — *Backmeister* und *Henes*, Untersuchungen über den Cholesteringehalt des menschlichen Blutes bei verschiedenen inneren Erkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 12, S. 544. — *Dietrich*, Zur Differenzialdiagnose der Fettsubstanzen. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges., 14. Tagung 1910. — *Fex*, Chemische und morphologische Studien über das Cholesterin und die Cholesterinester in normalen und pathologisch veränderten Organen. Biochem. Zeitschr. **104**. 1920. — *Gierke*, In Aschoffs Lehrbuch der pathologischen Anatomie. 4. Aufl. 1919. — *Helly*, *K.*, Studien über den Fettstoffwechsel der Leberzellen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **51**, 462. 1911. — *Helly*, *K.*, Fettgehalt und Fettphanerose der Leber. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **60**. 1914. — *Karwicka*, *D.*, Über das physikalische Verhalten und das physiologische Vorkommen der doppelbrechenden Lipoide. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **50**. 1911. — *Kawamura*, *R.*, Cholesterinesterverfettung. Verlag G. Fischer, Jena 1911. — *Kawamura*, *R.*, Cholesterinsteatose der Kupferschen Sternzellen mit Bemerkungen über deren Verfettung bei Diabetes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **207**. 1913. — *Kaiserling-Orgler*, Über das Auftreten von Myelin in Zellen und seine Beziehung zur Fettmetamorphose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. 1902. — *Löhlein*, *M.*, Über Fettinfiltration und fettige Degeneration der Niere des Menschen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **180**. — *Munk*, Über Lipoide-Degeneration. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **194**, 527. 1908. — *Oppermann-Jaffé*, Lipoiduntersuchungen im kindlichen Hoden. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **10**, Heft 1, S. 110. 1924. — *Lotz-Jaffé*, Die Hoden bei Allgemeinerkrankungen (mit besonderer Rücksicht der Lipoidbefunde und der Zusammenhänge mit den Nebennieren). Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **10**, Heft 1, S. 99. 1924. — *Petri*-Frankf. Zeitschr. f. Path. Bd. 25 S. 195. — *Port*, *F.*, Über Cholesterinämie bei Nephritis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, 61. 1919. — *Prym*, Fett im Markinterstitium der Niere. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **196**, 322. 1909. — *Pribram* und *Klein*, Med. Klinik **17**. 1924. — *Rössle*, Über die Leber bei Diabetes. Verhandl. d. Dtsch. Pathol. Ges., 11. Tagung 1907. — *Segawa*, *M.*, Über die Fettarten der Niere mit besonderer Berücksichtigung des physiologischen und pathologischen Fettes. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **58**, 1. 1914. — *Störck*, Über „Protagon" und die große weiße Niere. Sitzungsber. d. kaiserl. Akad. d. Wiss. **115**, Abt. 3. Wien 1906. — *Versé*, *M.*, Über die Cholesterinesterverfettung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **52**. 1912. — *Weil*, Über Veränderungen und Lokalisation usw. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**. 1924.

Zur Kenntnis der vasomotorischen Erkrankungen des Dickdarms.

Von
Dr. **Robert Blum.**

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik zu Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. *G. v. Bergmann.*)

(Eingegangen am 23. Juli 1924.)

Motorische und sensible Neurosen, atonische und spastische Zustände, nervöse Störungen der Peristaltik und des Defäkationsmechanismus, sekretorische Neurosen und nervöse Störungen der Resorption und Exkretion, auch Darmsymptome allgemeiner Neurosen und Psychoneurosen sind oft beschriebene Formen pathologischen Geschehens am Darm. Dagegen ist über die *vasomotorischen* Erkrankungen des Dickdarms so wenig Positives bekannt, daß selbst ausführliche und vorzügliche Lehrbücher und monographische Darstellungen der Darmkrankheiten nur mit wenigen Zeilen über dieses Gebiet hinweggehen. Auch von Einzelpublikationen befassen sich nicht viele mit ihm.

So beschreibt *Regelsberger* 2 Fälle von Darmblutungen, die durch schwere sekundäre Anämie bis zu überaus ernsten und teilweise sogar lebensbedrohenden Zuständen führten. Beide entstanden auf dem Boden einer Vagotonie als Teilerscheinung von Hysterie und konstitutioneller Neurasthenie. Bei beiden bildete der Vagus die Brücke zwischen Psyche und Darmschleimhaut, eine Auffassung des Autors, die sich durch den guten therapeutischen Erfolg des Vaguslähmers Atropin als richtig erwies.

Diese Beobachtung *Regelsbergers*, daß Darmblutungen allein auf vasomotorisch-funktioneller Grundlage entstehen können, hält auch *Strauss* durchaus für möglich, zumal er selbst auch Mastdarmblutungen im Sinne vikariierender Menses ebenso wie Magenblutungen auf vasomotorischem Boden sah.

Weiterhin konnte *Westphal* im Verfolg seiner früheren Beobachtungen und experimentellen Studien ähnlicher Zustände an Magen und Duodenum über 8 zum Teil pathologisch-anatomisch kontrollierte Fälle von hämorrhagischen Erosionen des Rectums berichten, die ganz plötzlich aus gutem Allgemeinbefinden heraus ohne vorangehende Darmstörungen oder Schmerzen zu abundanten, in einzelnen Fällen bis zum Kollaps der Kranken gesteigerten Darmblutungen führten. Auch *Westphal* setzt sich für die nervöse, gefäßfunktionelle Entstehung dieses Krankheitsbildes ein.

Einen ähnlichen Fall beschreibt *Pfister*. Der akute Beginn und der Verlauf mit sich anschließender leichter Entzündung der Schleimhaut erinnerten an das Bild der Stomatitis aphthosa, so daß Verf. für die vorliegende Erkrankung die Bezeichnung „Proktitis aphthosa“ vorschlägt.

In der chirurgischen Literatur begegnen wir den oben geschilderten verwandten Zuständen schon häufiger, ohne daß uns indessen ihre nervöse Genese genügend deutlich betont erscheint. Es seien nur wenige erwähnt.

Bierende beobachtete 7 Fälle von postoperativer Proktitis, bei deren Zustandekommen er als wichtigste Erscheinung die primäre Zirkulationsstörung auf vasoparalytischer Grundlage ansieht.

Goldschmidt kommt auf Grund seiner Studien der einschlägigen Literatur sowie klinischer und experimenteller Erfahrungen zu der Überzeugung, daß Zirkulationsstörungen und Nervenschädigungen, wie sie nach Traumen und Operationen vorkommen, alle Stadien zwischen frischer Blutung, chronischem Geschwür und pseudodysenterischer Kolitis hervorzurufen imstande sind.

Bei dieser verhältnismäßig geringen Ausbeute, die sich uns bei Durchsicht der Literatur ergibt, erscheint es nicht ohne Wert, über einige in letzter Zeit erlebte Fälle zu berichten, die einen weiteren Beitrag zur Klinik der vasomotorischen Erkrankungen darstellen. Sie alle wurden unter anderer Diagnose eingeliefert, und erst die genauere Untersuchung und Beobachtung ergab, daß es sich um keine akute oder chronische Ruhr, um keine Darmblutung infolge malignen Tumors oder anderer Ätiologie handelte, sondern um eine Blutung infolge *gestörter Funktion* der Darmgefäße. Gerade als Hinweis auf eine oft vernachlässigte Richtung differentialdiagnostischen Denkens in Fällen von Rektalblutungen glauben wir die folgenden Fälle mitteilen zu sollen.

Bei der Bearbeitung unseres Materials soll zunächst eine Gruppe von 4 Fällen vorangestellt werden, bei denen der fieberlose Verlauf, die Abwesenheit jeglichen serologischen und bakteriologischen Befundes, die schnelle Ausheilbarkeit im Verein mit der Disharmonie im vegetativen Nervensystem der Erkrankten eine funktionelle Entstehung des Krankheitsbildes bei weitem am Wahrscheinlichsten machen. In einer weiteren Gruppe von 2 Fällen wird dann zu zeigen sein, daß es von hier aus fließende Übergänge gibt zu sekundärer wirklicher Entzündung, um schließlich auf einen 7. und letzten Fall überzugehen, der beweist, daß ganz ähnliche Bilder auch auf rein nervös-reflektorischem Wege entstehen können.

Fall 1. Frau M. K., 45 Jahre. 1902 nach einer großen Aufregung zum ersten Male heftige Magenkoliken, mehrere Jahre hindurch immer wieder auftretend. Dann 4—5 Jahre Ruhe, nach erneuter starker Erregung wiederum Magenschmerzen, seitdem sich stets wiederholend, immer durch Aufregungen hervorgerufen. Jetzt: Am Tage nach der Beerdigung ihres Bruders Druck in der Magengegend, heftige Magenschmerzen, Durchfälle. Bald darauf galliges Erbrechen und *kaffeetassengroße Blutungen* aus dem Rectum, etwas Schleim. Reißen und Ziehen im Leib.

Befund: Kräftige Frau. Lebhafter Dermographismus, breites Reflexerythem. Temperatur 36,8°. Glanzauge, Exophthalmus, Lidflattern. Blähhals. Aktions-

typ des Herzens. Bauch leicht druckschmerzhaft. Sehnenreflexe gesteigert. Feinschlägiger Tremor manuum. *Rectoskopie*: Schleimhaut bis 20 cm oberhalb des Analrings leicht gerötet, ohne stärkere Gefäßinjektion, spastisch kontrahiert. Mehrere leicht abwischbare Blutkoagula. In etwa 15 cm Tiefe mehrere bis zu halblinsengroße, oberflächliche, blutende Schleimhautdefekte (hämorrhagische Erosionen) in stärker geröteter Umgebung.

Diagnose: Rectalblutungen infolge gestörter Gefäßfunktion mit hämorrhagischen Erosionen.

Therapie: Schonungsdiät, Atropin.

Verlauf: In den nächsten Tagen weniger Stühle, bald auch ohne Blut. *Rectoskopie*: Befund unverändert. Adrenalineinläufe. Täglich fast normaler Stuhl. Einmal breiige Stuhlentleerung prompt nach geringfügiger Aufregung (Verlegung in ein anderes Zimmer). Dann normaler Stuhl, keine Leibschmerzen mehr. Menstruation, deshalb Atropin abgesetzt. Pat. wieder unruhiger, macht sich Sorge um ein krankes Kind. Als Folge 2 breiige Stühle kurz hintereinander ohne Blut. Nach Beruhigung der Pat. subjektiv und objektiv völliges Wohlbefinden, wieder normaler Stuhl. *Rectoskopie*: Nur noch leichte Injektion der Schleimhaut, einzelne Schleimbeläge. Ulcerationen oder Narben nicht nachweisbar. Pat. beschwerdefrei entlassen.

Fall 2. E. M., 40 Jahre. Seit Herbst 1921 lästige Verstopfung, vorübergehend auch Durchfälle mit Blut und Schleim. Nach ärztlicher Behandlung Schwinden der Erscheinungen in 3 Monaten. November 1922 erneut Verstopfung, Blut und Schleim im Stuhl. In Abständen von 8—10 Tagen größere Blutungen, bis zu $^1/_2$ Kaffeetasse voll. *Rectoskopie* (*Ohly*-Cassel): Starke Rötung der Schleimhaut mit leichter venöser Stauung im Sphincterkanal. Weiter oben in der Ampulle normale Schleimhaut. Etwa 12—15 cm oberhalb des Analringes sammetartiger Charakter der Schleimhaut mit starker Follikelschwellung, kleine Ulcerationen an der Oberfläche. Trotz Lokalbehandlung Fortdauer der Blutungen. Morgens beim Aufstehen, seltener auch abends $^1/_4$—$^1/_2$ Tasse Blut. Keine Schmerzen, kein Fieber, keine Gewichtsabnahme.

Befund: Kräftiger Mann. Normaler Organbefund. Sekundäre Anämie. Blutbeimengungen im Stuhl. *Röntgenbild*: Nach rechts verlagerte Sigmaschlinge, starke Haustrierung des Kolon transversum und descendens. *Rectoskopie*: Im Sphincterkanal Schleimhaut gerötet, weiter oben normale Schleimhaut. Von 15—25 cm Schleimhaut düster gerötet, von flächenhaften Blutungen durchsetzt, sammetartiges Aussehen. Keine tieferen Geschwüre.

Diagnose: Gefäßfunktionelle Blutungen aus dem Sigma.

Therapie: Ausgiebige Atropinmedikation empfohlen. Pat. entlassen.

Fall 3. Frl. M. N., 38 Jahre. 1910 leichte Blutungen aus dem Rectum. Sonst Neigung zur Obstipation. Jetzt: Aus völligem Wohlbefinden heraus in der Nacht Schmerzen im Leib, heftiger Stuhldrang, alle 1—2 Stunden immer flüssiger werdende Stühle, schließlich reines Blut und Schleim, an Menge bis zu $^1/_2$ Wasserglas.

Befund: Kräftige Pat. Sehr lebhafter roter Dermographismus, vasomotorisches Nachröten. Temperatur 37,0°. Glanzauge, Exophthalmus, Lidflattern, Blähhals, Herztöne laut, systolisches Geräusch an der Spitze, Aktion leicht beschleunigt. Bauch weich, mäßig druckschmerzhaft in Gegend des Sigmoids. Alle Reflexe leicht auslösbar. *Rectoskopie*: Schleimhaut dicht oberhalb des Analrings in einem Gebiet von 2—3 cm Länge aufgelockert, gerötet, mit etwas Eiter und Schleim bedeckt. An einigen Stellen flache kleine Ulcerationchen. Folgender Mastdarmteil nicht auffallend verändert, erst etwa 8 cm oberhalb des Anus bis 15 cm hinauf tiefrote Verfärbung der gesamten Schleimhaut mit blutiger Imbi-

bition und Auflockerung. An den Randpartien deutlich einzelne etwa linsengroße Blutungsherde, keine Substanzverluste, kein Eiter. Schleimhaut oberhalb dieser Stelle intensiv kontrahiert, in lebhaftem Peristaltikspiel begriffen.

Diagnose: Leichte Proktitis ulcerosa. Gefäßfunktionelle Darmblutungen.

Therapie: Schonungsdiät, Atropin. Lokalbehandlung der Proktitis mit Adrenalineinläufen und Ichthyol-Tanninklysmen.

Verlauf: Zunächst kein Stuhl. Am 3. Tage 2 Stühle, breiig, blutig. An den nächsten Tagen Blut nur noch vereinzelt, dagegen einmal ein Stuhl von reinem Schleim in großen Fetzen nach Art einer Colica mucosa. *Rectoskopie*: Schleimhaut der oberen Partie nicht mehr so intensiv gerötet, Spasmen ebenfalls in geringerem Maße. Partie dicht oberhalb des Analringes noch mit einigen kleinen Ulcerationen, akute Entzündungserscheinungen stark zurückgegangen. Schnell fortschreitende Besserung, bald kein Blut mehr im Stuhl, normale Konsistenz. *Rectoskopie*: Schleimhaut im ganzen blaß, viel weniger Spasmen als früher, dicht oberhalb des Anus noch etwas gerötet, keine Ulcerationen mehr. Pat. beschwerdefrei entlassen.

Fall 4. Ph. H., 15 Jahre. Bruder Psychopath. Er selbst schwer erziehbar, seit 1916 in Fürsorgeerziehung. Erkrankt mit Kopfschmerzen, Müdigkeit, Krampfanfällen. Keine Kieferklemme, kein Zungenbiß.

Befund: Kräftiger Junge. Lebhafter Dermographismus. Temperatur 38,7°. Flache Fünfeckform des Gesichts. Grobschlägiger Nystagmus horizontalis in den Endstellungen, Lidflattern. Alle Reflexe äußerst lebhaft. Keine pathologischen Reflexe.

Diagnose: Wahrscheinlich funktionelle Krampfanfälle.

Verlauf: Keine Anfälle mehr. Schläft fast den ganzen Tag, hat nichts zu klagen. Temperatur stets unter 37,0°. Ganz plötzlich, ohne erkennbare Ursache, kurz hintereinander 5 Entleerungen eines dünnflüssigen Stuhles mit Blut und Schleim. Am nächsten Tage noch 2 gleiche Stühle. *Rectoskopie*: Schleimhaut bis zu 25 cm hinauf bedeckt mit großen Mengen glasigen Schleims. Nach Wegwischen leicht aufgelockert und gerötet. Nach oben an Zahl zunehmende punktförmige Blutungen und kleine, ganz oberflächliche Erosionen.

Diagnose: Gefäßfunktionelle Darmblutungen mit hämorrhagischen Erosionen.

Therapie: Schonungsdiät, Atropin. Adrenalineinläufe.

Verlauf: Keine Blutungen mehr, normaler Stuhl. Subjektives Wohlbefinden, kein Fieber. *Rectoskopie*: Zahlreiche punktförmige Blutungen auf der Schleimhaut. An manchen Stellen deutlich kleine, sehr flache Substanzverluste. Keine größeren Schleimmengen mehr. Schleimhaut zwischen den Blutpunkten wenig geschwollen, etwas gekörnt, meist blaß. Funktionsprüfung des vegetativen Nervensystems im Pilocarpinversuch: äußerst starke Reaktion mit Speichelfluß und Schweißausbruch. Pat. beschwerdefrei entlassen.

Fassen wir diese 4 Fälle der ersten Gruppe übersichtsweise zusammen, so erscheint uns in erster Linie ihr gänzlich fieberloser Beginn und Verlauf von Bedeutung. Dem ganzen Prozeß mangelte jede Hartnäckigkeit, schnelle Heilungstendenz und Fehlen jeder Neigung zur Chronizität zeichneten ihn aus. Sprach dies differentialdiagnostisch von vornherein gegen eine infektiöse Ätiologie, so konnten wir durch die selbstverständlich in jedem Fall vorgenommene, oft mehrmals wiederholte serologische und bakteriologische Untersuchung noch bestimmter das Vorliegen einer Infektionskrankheit, insbesondere einer echten

Dysenterie, ausschließen. Auch Blutungen aus Hämorrhoiden, Fissuren, Dekubitalgeschwüren, Tumoren, Polypen u. a. kommen nicht in Betracht.

Dagegen erblicken wir in dem Konstitutionstyp, wie ihn mehr oder weniger ausgeprägt alle Kranken boten, einen wertvollen Hinweis auf die Ätiologie des vorliegenden Krankheitsprozesses. Am ausgeprägtesten fiel dies in Fall 1 auf, die Patientin wirkte mit ihrer starken Stigmatisierung im vegetativen Nervensystem fast wie ein leichter M. Basedow. Die gleiche Körperkonstitution findet sich auch in den anderen Fällen wieder. Bemerkenswert erscheint ferner die Colica mucosa des Falles 3, die ja nach allgemeiner Annahme stets auf eine nervöse Genese zurückzuführen ist.

Auch im rektoskopischen Bilde fehlt der Hinweis auf eine gestörte Steuerung, ähnlich etwa einem zu intensiven vagalen Reiz, nicht: überall ist die stark spastelnde, teilweise in lebhaften Peristaltikspiel begriffene Schleimhaut sichtbar. In Fall 2 trat dies weniger im Rectoskop als im Röntgenbild zutage, das ganz den Anblick des von *Katsch* beschriebenen Pilocarpindarms bot. Endlich der Erfolg der Therapie: der Vaguslähmer Atropin, meist im Verein mit dem Sympathicusreizer Adrenalin, ließ das Krankheitsbild in wenigen Tagen abklingen. Bei den im Verlauf, bzw. vor Abschluß der Behandlung vorgenommenen rectoskopischen Kontrollen zeigte sich die Schleimhaut durchweg viel weniger intensiv gerötet als vorher, die Blutung und Blutungsneigung war überall viel weniger ausgesprochen, die Erosionen waren vollkommen und ohne Narbenbildung verschwunden, Spasmen waren nicht mehr oder doch nur in sehr mäßigem Grade zu verzeichnen. Eine Ausnahme bildete nur Fall 5. Hier waren obwohl makroskopisch sichtbare Rectalblutungen nicht mehr auftraten, eine Woche nach der ersten Rectoskopie noch kleine, oberflächliche Substanzverluste nachweisbar, eine spätere Kontrolle konnte aus äußeren Gründen nicht mehr stattfinden. In Anbetracht aller dieser Tatsachen und Befunde gewinnt die Annahme einer *gestörten Gefäßfunktion* als Ursache dieser Prozesse in hohem Grade an Wahrscheinlichkeit.

Sehr ähnlich liegt ein weiterer, mir zur Verfügung gestellter Fall (*Westphal*):

Eine 35jährige Jüdin, die bis dahin darmgesund war, aber nervöses Herzklopfen und andere vasomotorische Erscheinungen in der Anamnese aufwies, kehrt vom Begräbnis eines an Dickdarmcarcinom mit Blutungen gestorbenen Schwagers zurück, bekommt zu Hause eine starke Darmblutung, gleichzeitig Schmerzen im linken Mittelbauch. Diese Schmerzen wiederholten sich noch öfter, auch vereinzelte Darmblutungen kamen noch vor. Röntgenologisch in der Mitte des Kolon descendens ein zirkulärer, bei späterer Untersuchung nicht mehr nachweisbarer Spasmus. *Rectoskopisch*: Etwa 20 cm oberhalb des Analrings ein vereinzeltes linsengroßes Geschwür in blasser Umgebung. Bemerkenswert also die auslösende Ursache, die zugleich im Sinne der Nachahmung dem Krankheitsbild das Gepräge gibt.

In der Annahme der vasomotorischen Genese aller dieser Fälle stimmen wir auch mit der Anschauung *Regelsbergers* und ebenso *Westphals* überein, die die oben erwähnten ähnlichen Bilder beschrieben. *Regelsberger* fand in seinen Fällen eine stark geschwollene, hyperämische Schleimhaut, die aussah „wie ein blutender Schwamm". *Westphal* (ebenso *Pfister*) sah kleine oberflächliche und scharfrandige, wie ausgestanzt aussehende Geschwüre, deren Umgebung jedoch nie auffallend verändert war. Unsere oben mitgeteilten Fälle vereinigen beides, die geschwollene, gerötete, hyperämische Schleimhaut der Fälle *Regelsbergers* und die bis zu linsengroßen, flachen, oberflächlichen Geschwüre derjenigen *Westphals*.

Eine 2. Gruppe soll nun zeigen, daß es von hier aus fließende Übergänge gibt zu solchen Fällen, bei denen das nervöse Moment die Entstehung sekundärer Entzündungserscheinungen fördert und dadurch das Krankheitsbild kompliziert.

Fall 5. Frau M. S., 35 Jahre. Als Kind blutarm, viel Kopfschmerzen. Sommer 1922 schleimige Durchfälle, vom Hausarzt als nervös bezeichnet. Menses regelmäßig, doch immer sehr stark. Jetzt wiederum Durchfälle und heftige Leibschmerzen. Täglich dünnflüssige, mit Blut und Schleim vermengte Stühle.

Befund: Grazil gebaute Pat. von asthenischem Habitus. Sehr lebhafter Dermographismus. Temperatur 37,0°. Leichte Protrusio bulbi und Glanzauge. Lidflattern. Herztöne laut, frequenter als der Temperatur entspricht. Bauch leicht gebläht und druckschmerzhaft, besonders im linken Unterbauch. Alle Reflexe äußerst lebhaft, feinschlägiger Tremor manuum. *Rectoskopie*: Intensiv gerötete, aufgelockerte, bei Berührung leicht blutende, spastisch kontrahierte Schleimhaut, von großen Mengen, zum Teil gelblich verfärbten, mikroskopisch wenige Leukocyten enthaltenden Schleimes bedeckt. Keine Substanzverluste.

Diagnose: Gefäßfunktionelle Darmblutungen mit sekundärer Kolitis.

Therapie: Schonungsdiät, Atropin. Adrenalineinläufe.

Verlauf: Zunächst keinerlei Erfolg. Menses, depressive Gemütsstimmung. Vorübergehend T. opii in kleinen Dosen. Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen. Deutliches Ansteigen der Temperaturkurve über 38,0°. Nur ganz allmählich leichte Besserung. Stühle weniger zahlreich, noch blutig. Adrenalineinläufe abgesetzt, nur noch Atropin. Am Ende der 3. Woche nur noch hin und wieder Blut im Stuhl. Temperatur jetzt subfebril. *Rectoskopie*: Noch intensiv gerötete, aufgelockerte, bei Berührung leicht blutende, mäßig kontrahierte Schleimhaut mit geringen Mengen zum Teil eiterhaltigen Schleimes. Keine Erosionen oder Ulcerationen. Unter weiteren Atropingaben anhaltende Besserung, nur noch 3 Stühle am Tage, von festerer Konsistenz, bald auch ohne Blut. Temperatur um 37,0°. Jetzt ganz spontan, *genau am 28. Tage seit Ende der letzten Menstruation*, ohne Temperaturanstieg, *wieder blutige Diarrhöen*, 5 Tage lang. Danach wieder breiige Stühle ohne Blut. Zunehmende Besserung unter Atropin, normale geformte Stühle, normale Temperaturen. *Rectoskopie*: Schleimhaut noch mäßig aufgelockert, gekörnt. Geringe Rötung. Blutungsneigung nicht mehr ausgesprochen. Bröckel festen, bräunlichen Stuhles in der Ampulle. Pat. beschwerdefrei entlassen.

Fall 6. F. Sch., 7 Jahre. Immer körperlich schwach und zurückgeblieben trotz guter Ernährung. Mitte März 1923 Erbrechen, Durchfälle von Blut und

Schleim. Fieber, keine Leibschmerzen. Auf Diät und ärztliche Behandlung Besserung, kein Fieber mehr. Bald jedoch wieder Blut im Stuhl.

Befund: Blasser Junge in reduziertem Ernährungszustand. Haut schlaff, Muskulatur atrophisch. Gesichtsausdruck eines etwa 15jährigen Jungen, psychisch „altklug". Dermographismus. Temperatur 36,9°. Spitze Fünfeckform des Gesichts. Lidflattern, lebhafte Reflexe, Tremor manuum. Stuhl dünnbreiig, blutigschleimig. *Rectoskopie*: Stark geschwollene, intensiv gerötete Schleimhaut, überall mit zum Teil bluthaltigen, schleimigen, leicht gelblich verfärbten Massen belegt. Mikroskopisch vereinzelt Leukocyten. Schleimhaut blutet bei Berührung und spontan leicht. Keine größeren Ulcerationen.

Diagnose: Vasomotorische Darmblutungen. Leichte Form von Progerie.

Therapie: Schonungsdiät. Adrenalineinläufe.

Verlauf: Am 3. Tage Temperaturanstieg bis 38,9°. Mehrere, fast rein blutige Stühle, keine Tenesmen. Danach lytischer Temperaturabstieg zur Norm, Verschwinden des Blutes aus den Stühlen. *Rectoskopie*: Nur noch geringe Rötung der Schleimhaut, einige Streifen von Schleim. Keine Blutungen, keine Ulcerationen oder Narben. Gewichtszunahme von 3,5 kg in 2 Wochen. Pat. beschwerdefrei entlassen.

Diese beiden Fälle bieten zunächst das gleiche Bild wie die 4 erstbeschriebenen. Es fehlt im Anfang jede Temperatursteigerung über die Norm trotz andauernder Blutungen, und der serologische und bakteriologische Befund bietet keinerlei Anhaltspunkte für eine infektiöse Erkrankung. Neben dem *Stiller*schen Habitus zeigt die Patientin des Falles 5 ausgesprochen nervös-vegetative Züge. Auch das spontane Wiederauftreten von blutigen Stuhlentlehrungen ohne Fieber als vikariierende Menstruation verdient Beachtung. Solche Darmblutungen an Stelle der Menstruation werden, wie oben erwähnt, auch von *Strauss* anerkannt. Interessant wegen der Verknüpfung von vegetativem Nervensystem mit innerer Sekretion ist Fall 6, der an eine Progerie *Gilfords* erinnert, zudem noch Zeichen des vegetativen Neurotikers aufweist.

Die Entstehung dieser Erkrankungen scheint also auf ähnliche konstitutionelle Momente zurückzugehen wie die der ersten Gruppe. Doch schon bei der Rectoskopie zeigte sich, daß hier neben gefäßfunktionellen Faktoren auch sekretorische Störungen vorlagen, die in der Produktion von mehr oder minder großen Schleimmengen neben den Blutungen ihren Ausdruck fanden. Die in geringer Menge im Schleim vorhandenen Leukocyten zeigten, daß auch zellige Transsudate aus den Gefäßen ausgeschieden waren, die Erhöhung der Temperatur unterstreicht dies entzündliche Moment noch mehr. Wir müssen daher daran denken, daß infolge der Störung im Wechselspiel des Vasomotorenapparates sich sekundär aus einer ursprünglich rein gefäßfunktionellen Blutung und auf ihrer Basis durch Einwirkung der Bakterienflora des Darmes Erscheinungen bilden können, die Übergänge zu echter Entzündung darstellen. Exsudative Vorgänge, d. h. Austritt von zelligen und flüssigen Blutbestandteilen in die Gewebe gehören nach der trotz

allen neuerlichen Streites der pathologischen Anatomen um die Entzündungslehre wohl noch immer gültigen Definition *Lubarschs* zu den Reaktionen, die vorhanden sein müssen, um einen Prozeß als entzündlich zu charakterisieren. Für die Richtigkeit unserer Anschauung von einem *sekundären* Auftreten der Entzündungserscheinungen spricht eine Reihe von Momenten: einmal das Fehlen von Fieber im Anfang der Erkrankung, während sonst doch gerade im Anfang der Erscheinungen die Temperaturerhöhung hervorzutreten pflegt, dann das wiederum fieberlose Recidiv zur Zeit der fälligen Menstruation und an Stelle ihrer in Fall 5, und schließlich der Zeitpunkt der Erkrankung, das Frühjahr, in dem echte Ruhrerkrankungen bei uns eine Seltenheit zu sein pflegen. Aus allen diesen Gründen glauben wir mit Recht, die Diagnose auf gefäßfunktionelle Erkrankungen mit *sekundärer* Kolitis gestellt zu haben. Auch die Auffassung *Bierendes* sowie *Goldschmidts* geht, wenn wir sie recht verstanden haben, dahin, daß es infolge von Zirkulationsstörungen und Nervenschädigungen vasoparalytischer oder ähnlicher Art als primär auslösendem Moment sekundär zu dem Bilde einer Proktitis oder Kolitis kommen kann.

Daß auch auf rein *reflektorischem* Wege ganz ähnliche Erscheinungen nervöser Darmstörungen entstehen können wie die bisher beschriebenen, zeigt ein anderer Fall, der als letzter der Reihe mitgeteilt werden soll.

Fall 7. A. B., 27 Jahre. 1915 durch Beckensteckschuß verwundet. Konnte unmittelbar nach der Verwundung kein Wasser lassen, keinen Stuhl entleeren. Schußkanal nach 6 Wochen geheilt, Kugel nicht entfernt. Rückgang der Blasenbeschwerden, heute nur noch mitunter leichtes Brennen in der Blase. Verstopfung hielt an. Seitdem in jedem Frühjahr Beschwerden: Leibschmerzen, Verstopfung abwechselnd mit Durchfall. Stuhl kleinballig, schafskotartig. Jetzt Leibschmerzen, Schweißausbruch, besonders an den Beinen. Verstopfung.

Befund: Kräftiger Mann. Dermographismus. Feuchtkalte Hände und Füße. Temperatur 36,5°. Leib etwas meteoristisch aufgetrieben, Druckschmerz dem Kolon ascendens entsprechend, in geringerem Grade auch transversum und descendens. Alle Reflexe lebhaft. Stuhl kleinballig, hart, schwarzbraun, von Schleimfetzen bedeckt. *Röntgenbild*: Starke Haustrierung des ganzen Kolons, kein Anhalt für Ulcerationen. Geschoß auf sämtlichen 3 angefertigten Platten in Gegend des rechten Ileosakralgelenks, mit der Spitze vermutlich in der Darmbeinschaufel steckend. *Rectoskopie*: Bis zu 30 cm oberhalb des Anus intensiv gerötete Schleimhaut. Nirgends Blutungen, nirgends Ulcerationen, reichlich Schleim. Im oberen Sigma stark spastelnde Darmwand.

Diagnose: Traumatische Dickdarmneurose nach Beckensteckschuß.

Therapie: Schonungsdiät, Atropin.

Verlauf: Schon in den nächsten Tagen normal geformte Stühle. Pat. beschwerdefrei entlassen.

Wir haben also im vorliegenden Falle einen Patienten vor uns, der nach einem Beckensteckschuß, wohl durch Verletzung der präsakralen autonomen Plexus, wofür auch die Lage des Geschosses spricht,

zunächst Darm- und Blasenlähmung, dann im weiteren Verlauf Neigung zu profusen Diarrhöen im Wechsel mit spastischer Obstipation aufweist. Letzteres deutet darauf hin, daß die geschädigten nervösen Elemente sich zwar langsam erholt bzw. andere Regulationswege sich gebahnt haben, daß jedoch eine dauernde *Störung der Funktion* zurückgeblieben ist. Das ganze Krankheitsbild läßt zunächst an eine chronische Ruhr denken, doch der gänzlich fieberlose Verlauf und die große Ähnlichkeit mit den früher besprochenen Fällen weist auf die neurogene Bedingtheit der Erscheinungen hin. Dabei scheint uns in diesem Falle die traumatisch durch Verletzung wesentlicher Nervenelemente bedingte Störung in der Steuerung von Motilität und Gefäßversorgung des Darmes das Wesentlichste zu sein und nicht ein abnormer Konstitutionstyp. Jene hat eine Verschiebung des normalen Antagonistenverhältnisses zwischen Vagus und Sympathicus, zuerst zugunsten des Sympathicus (Darmlähmung), dann aber in weit ausgiebigerem Maße zugunsten des Vagus (spastische Obstipation und Diarrhöen) zur Folge.

Pribram hat solche Zustände zum Gegenstand einer ausführlicheren Studie gemacht. 2 dem unseren ganz ähnliche Fälle finden sich in seinem Material. Es handelt sich dort um spastische Obstipation nach Bauchschußverletzung bei 2 Offizieren. Der Autor faßt sie als *spastische Reflexneurose* auf und glaubt, daß viele solcher Krankheitszustände noch ein dankbares Betätigungsfeld für den Chirurgen abgeben.

Weiterhin ist in unserem Falle noch von Interesse das periodische Auftreten der Beschwerden in jedem Frühjahr, das der Patient in der Anamnese angibt. Ähnliches finden wir, wie bekannt, auch beim Ulcus ventriculi und duodeni, bei denen oft eine seltsame Periodizität der Beschwerden im Frühjahr und Herbst beobachtet wird. Das sind Dinge, die wir einstweilen noch nicht genauer fassen können, bei denen wir uns jedoch die Vorstellung bilden, daß sich zu gewisser Zeit, wie auch immer bedingt, gewisse Steuerungen im Innervationsmechanismus des Magen-Darmtractus ändern in dem Sinne, daß es zu einem Überwiegen des Tonus in dem einen oder anderen System, dem vagischen oder sympathischen kommt. Die Folgen sind dort vermehrte Ulcusschmerzen, hier spastische Obstipation und Diarrhöen.

Zum Verständnis für die pathologischen Vorgänge in allen unseren Fällen sei nur kurz auf die nervöse Steuerung der hier in Rede stehenden unteren Darmabschnitte durch die intramuralen Plexus, den *Auerbach*schen und den *Meissner*schen, ferner durch die Nervenbahnen des sympathischen und parasympathischen Systems (*Langley*, *L. R. Müller*) hingewiesen. Übergeordnete Zentren hierfür finden sich am Boden des 4. Ventrikels, Beziehungen zu Bewußtseinsvorgängen sind so möglich. Neben der Steuerung der Motilität untersteht aber auch die Regelung der Blutversorgung dem erweiterten vagischen und dem sym-

pathischen System. Hier (Sympathicus) ist der Effekt der Reizung Motilitätsstillstand und Anämisierung der Schleimhaut, dort (Parasympathicus) Steigerung der Motilität und starke Hyperämie. Außer solcher nervösen Steuerung wird für die Durchlässigkeit der Gefäßwand ihre hormonale Beeinflussung entscheidend sein, ferner die Einwirkung der Ionen in Verbindung mit dem vegetativen Nervensystem, das von *Kraus* sog. „vegetative System". Schließlich kommen noch rein lokale Gefäßstörungen in Betracht, als Erfolg einer gefäßfunktionell hervorgerufenen Ischämie, dann, wenn etwa nach vorhergehendem Gefäßspasmus im anämisch gewesenen Gebiet durch saure Stoffwechselprodukte Gefäßlähmung und gleichzeitiges Hineinschießen des Blutes nach Aufhebung des Spasmus stattfindet.

Man sieht also, die Bedingungen für die Entstehung solcher gefäßfunktioneller Blutungen und wohl auch der kleinen Erosionen können recht kompliziert liegen. Auch nach den zahlreichen Arbeiten des Pathologen *Ricker* und seiner Mitarbeiter (*Natus* u. a.) kommen durch Irritation des Gefäßnervenapparates vor Eintritt völliger Stase des Blutstromes bei Vasomotorenlähmung capilläre Diapedesisblutungen selbst großen Umfanges bis zur Infarzierung des umliegenden Gewebes auch ohne Gefäßwandverletzung zustande.

Ricker faßt die Ergebnisse seiner Untersuchung in dem sog. „*Stufengesetz*" zusammen und stellt für die verschiedene Stärke und Dauer der in einem Gefäßgebiet angreifenden nervösen Reize verschiedene, stufenförmig aufeinanderfolgende Formen der Reaktion auf. Als „Prästase" bezeichnet der Autor dabei einen Zustand der Zirkulationsstörung, bei dem es durch Erweiterung der kleinen Arterien und Capillaren (Dilatatorenreizung-Konstriktorenlähmung) bei gleichzeitig vorgeschalteter Arterienverengerung zu einer Stromverlangsamung kommt, die sich zur vollständigen Stase, dem Ausdruck stärkster Reizung, steigern kann. Diese *verlangsamte Strömung in erweiterter Strombahn* stellt die Vorbedingung dar für den Austritt flüssiger und körperlicher Blutbestandteile unter dem herrschenden Blutdruck durch die Kittsubstanz im Capillarendothel, d. h. also durch die intakte Capillarwand hindurch. Dabei spielt die auf vorgeschalteter Arterienverengerung beruhende Stromverlangsamung die Hauptrolle, während dem Blutdruck nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Bei Erfüllung der übrigen Bedingungen genügt nämlich der jeweils vorhandene Druck, um den Austritt des Blutes herbeizuführen. Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit sind vom Verhalten des vegetativen Nervensystems abhängig, dieses wiederum von Stärke und Dauer des Reizes. Ein starker Reiz bewirkt zunächst Konstriktorenerregung, dauert er länger an, so verlieren die Konstriktoren ihre Erregbarkeit, und es folgt ein Reizzustand der Dilatatoren. Verlieren auch diese ihre Erregbarkeit,

so gelangt das Blut zu völliger Stase. Länger dauernde Stase führt endlich zur Nekrose des Gewebes.

Von speziellen pathologischen Zuständen beschäftigte sich *Ricker* und seine Schüler (*Elbe*, *Natus*, *Weiler*, *Hesse*, *Foelsche*) insbesondere auch in zahlreichen experimentellen Studien mit der *Quecksilbervergiftung*, deren Erscheinungen sie ausschließlich auf vom Nervensystem abhängige periphere Kreislaufstörungen zurückführten. Mit manchen Gegnern ihrer Theorie haben sie sich dabei ausführlich auseinanderzusetzen. Uns interessieren in diesem Zusammenhange nur die Dickdarmblutungen als Folge einer Hg-Intoxikation.

Elbe vertritt die Ansicht, daß durch das in Blut und Lymphe kreisende Gift ein Reiz auf die Nerven der vasa ileo-colica ausgeübt wird, der zu einer Verengerung der kleinen Arterien, Herabsetzung des Blutdruckes in den zugehörigen Capillaren und Aufhebung der Durchströmung derselben mit Blut führt. Die Folge davon ist ein rückläufiger Blutstrom und *hämorrhagische Infarzierung* mehr oder weniger umfangreicher Gefäßgebiete der Schleimhaut. Die infarzierten Gebiete werden nekrotisch und es stellen sich *sekundär* entzündliche Vorgänge ein. Durch temporäre Unterbindung der Arteria ileo-colica konnte er ganz die gleichen Wirkungen auf die Nerven der Darmgefäße hervorrufen wie durch die Sublimatvergiftung. *Elbe* stellt sich die Wirkung der Unterbindung so vor, daß der Abschluß des Blutes den neuromuskulären Gefäßtonus beeinträchtigt. Diese *Theorie der primären Nervenwirkung des Quecksilbers* konnte *Weiler* noch weiter modifizieren und stützen, insbesondere kommt er zu dem Schluß, daß die bei der Sublimatvergiftung auftretenden Dickdarmblutungen keine Rhexis-, sondern *Diapedesisblutungen* sind, da er sie *vor* dem Eintritt von Gewebsveränderungen sah.

Die hohe Bedeutung von gefäßfunktionellen Faktoren für die Genese von Blutungen ist so durch *Ricker* und seine Schüler in exakter Weise bewiesen. Wir glauben daher, sie auch zur Klärung der Pathogenese unserer Fälle heranziehen zu können. Für die Bedeutung auch des konstitutionellen Momentes bei der Entstehung dieser Erkrankungen sei ein Hinweis auf die *Otfried Müller*sche Anschauung von der sog. „vasoneurotischen Diathese" gegeben. Nach den capillarmikroskopischen Untersuchungen, die in den vorliegenden Fällen von *Westphal* und *Stockhausen* ausgeführt wurden, verknüpften sich hier Zeichen einer „angioneurotischen Labilität" (*Kronfeld*) weitgehend mit Stigmatisierung im vegetativen Nervensystem.

Wenn wir auch heute nicht mehr glauben, daß solche Bilder, wie sie unsere Fälle bieten, auf ein einseitiges Überwiegen des Vagustonus zu beziehen sind, etwa im Sinne der alten Lehre von *Eppinger* und *Hess*, sondern, daß es sich mehr um eine Labilität des Vagus oder um eine vegetative Neurose im Sinne der *v. Bergmann*schen Schule handelt,

so soll doch zugegeben werden, daß auch hier rein zahlenmäßig die vagotropen Zeichen überwiegen, ohne daß gleichzeitig sympatikotrope „Stigmata" fehlen müßten. Auf die enge Verknüpfung dieses vegetativen Nervensystems mit innerer Sekretion und Ionenwirkung im Organismus sei hier noch einmal kurz hingewiesen.

Bei dem unendlich großen Ausbreitungsgebiet des Vagus und Sympathicus ist die Frage berechtigt, warum eine solche vegetative Neurose sich nicht an viel mehr Organen äußert, ja warum nicht alle vegetativen Funktionen gleichzeitig in Mitleidenschaft gezogen werden. Als Antwort mag der Hinweis auf die in den Organen selbst liegenden nervösen Elemente, ihren Zustand und ihre Bereitschaft für abnorme Reize genügen, Nur so können wir uns die „Organgebundenheit" der Erkrankung erklären. Für unsere Fälle sind dies eben die dem Reizleitungssystem im Herzen in diesem Sinne vergleichbaren Fasern des *Auerbach*schen und *Meissner*schen Plexus.

Entsprechend der verhältnismäßig geringen Anzahl klinischer Mitteilungen über unser Gebiet liegen außer den zitierten *Ricker*schen naturgemäß tierexperimentelle Stützen für unsere Anschauung von der gefäßfunktionellen Genese dieser Darmblutungen nicht vor. Dagegen finden sich zahlreiche Arbeiten, die sich mit der experimentellen Erzeugung des runden Magengeschwürs und seiner Blutungen durch nervöse Einflüsse beschäftigten, wobei dann ganz gelegentlich und nebenbei auch ähnliche, mit Blutungen einhergehende Veränderungen am Darm beobachtet wurden.

Von hierhergehörenden Autoren seien nur *Madrakowski* und *Sabat* sowie *Popielski* genannt, die das Ganglion coeliacum bei Hunden exstirpierten. Die Tiere bekamen in den ersten 7—10 Tagen post op. blutige Diarrhöen, bei der Sektion fand sich starke Hyperämie und Ekchymosen fast im ganzen Magen-Darmtrakt. Das Blut ist nach Ansicht *Popielskis* als Transsudat aus den ad maximum erweiterten Gefäßen aufzufassen.

Ähnliche Bilder gelang es *Westphal* zu erzeugen, als er seinen Versuchstieren subcutan in steigender Dosis Pilocarpin, bisweilen kombiniert mit Physostigmin, injizierte und die Injektionen solange fortsetzte, bis die Zeichen einer hochgradigen Vagustonussteigerung, wie starker Speichel- und Tränenfluß, Bronchialrasseln und heftige Diarrhöen festzustellen waren. Autoptisch imponierten, besonders bei den Hunden, neben den Befunden am Magen, *mächtige Schleimhautblutungen in Dünn- und Dickdarm*. Die gesamte Schleimhaut des Darmes zeigte eine hochgradige Durchtränkung mit Blut und starke Blutungen in das Darmrohr, im untersten Kolon fanden sich bei einigen Tieren auch hanfkorngroße Erosionen.

Aus diesen Befunden heraus glauben wir mit *Westphal*, auch die Entstehung von Rectalblutungen mit oder ohne hämorrhagische Erosionen beim Menschen in ähnlicher Richtung suchen und in ähnlicher Weise experimentell begründen zu können. Im Hinblick auf die von uns so sehr be-

tonte Körperkonstitution unserer Patienten erscheinen uns hierbei die überaus interessanten Versuche *Hayashis*, der durch seine Schilddrüsenvergiftung die vegetative Konstitution der Erkrankten im *v. Bergmann*schen Sinne gewissermaßen nachgeahmt hat, von ganz besonderer Bedeutung.

Die relative Fülle unseres Materials, das aus einem einzigen knappen Jahre stammt, zeigt, daß das Krankheitsbild der vasomotorischen Erkrankungen des Dickdarms bei den zumeist als „Ruhrverdacht" eingelieferten Fällen sehr häufig ist. Es ist daher geraten, mehr als bisher bei der differentiellen Diagnose gegenüber einer echten Dysenterie an die Möglichkeit einer solchen gefäßfunktionellen Erkrankung zu denken. Sie spielt im Darm dieselbe Rolle wie etwa die Urtikaria an der Haut, das *Quincke*sche Ödem, der *Raynaud* an der Hand, der vasomotorische Kopfschmerz im Gehirn. Dabei ist zu betonen, daß die besondere Empfindlichkeit der Dickdarmschleimhaut, die bei leichten Gefäßschädigungen den Bakteriengiften des Dickdarminhaltes und den auch hier noch vorhandenen verdauenden Fermenten schutzlos preisgegeben ist, bisweilen zu intensiverem Auftreten und zu größerer Persistenz dieser Krankheitsbilder führen kann. Wir halten es durchaus für möglich, daß oft auch in ätiologisch gar nicht klaren Fällen von chronischer Colitis ulcerosa ursprünglich ähnliche Entstehungsmomente, wie die hier geschilderten ausschlaggebend gewesen sind.

Literatur.

[1]) *v. Bergmann*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 4, 44 u. 51. — [2]) *v. Bergmann*, Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Ref. u. Erg. **7**, 429. 1913. — [3]) *v. Bergmann*, Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1922, H. 3. — [4]) *Bierende*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **32**, 85. 1920. — [5]) *Eppinger* und *Hess*, Die Vagotonie. Berlin. Hirschwald 1910. — [6]) *Elbe*, Virchows Archiv **182**, 445. 1905. — [7]) *Goldschmidt*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **36**, 151. 1923. — [8]) *Hayashi*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **34**, 224. 1923. — [9]) *Katsch*, Zeitschr. f. experm. Pathol. u. Ther. **12**, 253. 1913. — [10]) *Kronfeld*, Psychotherapie. Berlin. Springer 1924. — [11]) *Lubarsch*, Aschoffs Lehrbuch der pathol. Anatomie. Jena. Fischer 1921. — [12]) *Madrakowski* und *Sabat*, IX. Kongr. d. d. Röntgenges. 1913, S. 48. — [13]) *Müller, Otfried*, Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche. Stuttgart. Enke 1922. — [14]) *Natus*, Virchows Archiv **199**, 1. 1910. — [15]) *Natus*, Virchows Archiv **202**, 417. 1910. — [16]) *Popielski*, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1903, S. 338. — [17]) *Pfister*, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1664. — [18]) *Pribram*, Arch. f. klin. Chirurg. **120**, 207. 1922. — [19]) *Regelsberger*, Arch. f. Verdauungskrankh. **23**, 199. 1917. — [20]) *Ricker*, Relationspathologie. Jena. 1905. — [21]) *Ricker*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **50**, 579. 1911. — [22]) *Ricker* und *Foelsche*, Med. Klinik 1913, S. 1253. — [23]) *Ricker* und *Hesse*, Virchows Archiv **217**, 267. 1914. — [24]) *Ricker* und *Regendanz*, Virchows Archiv **231**, 1. 1921. — [25]) *Strauss*, Die Erkrankg. des Rectums und Sigm. Berlin-Wien. Urban & Schwarzenberg 1922. — [26]) *Weiler*, Virchows Archiv **212**, 200. 1913. — [27]) *Westphal*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**, 327. 1914. — [28]) *Westphal*, Münch. med. Wochenschr. 1921 S.1307. — [29]) *Westphal*, Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 22. 1923. — [30]) *Westphal* und *Katsch*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26**, 391. 1913.

Studien an eineiigen Zwillingen.

Von

Prof. Dr. **Wilhelm Weitz,**

Leiter der Medizinischen Poliklinik in Tübingen.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Juli 1924.)

Nicht nur vom theoretischen, sondern auch vom praktisch ärztlichen Standpunkt aus ist es von größter Wichtigkeit, festzustellen, ob bestimmte menschliche Eigenschaften normaler oder krankhafter Art idiotypisch, d. h. durch die Erbmasse bedingt, paratypisch, d. h. durch Umwelteinflüsse bedingt oder teils idiotypisch teils paratypisch sind. Als idiotypisch wird man zunächst geneigt sein solche Eigenschaften anzusprechen, für die man äußere Einflüsse nicht mit einiger Sicherheit verantwortlich machen kann. Aber dieses Indicium ist oft recht unsicher. Die ursächlichen Einflüsse können außerordentlich unscheinbar sein und dem Erkennbarwerden der durch sie verursachten Eigenschaft lange Zeit vorausgehen, so daß man sie nicht merkt oder jedenfalls Einfluß und Eigenschaft nicht miteinander in Verbindung bringt.

Als ein besseres Kriterium für idiotypische Bedingtheit, d. h. für die Erblichkeit einer Eigenschaft, hat gleichzeitiges Vorkommen bei Vorfahren oder sonstigen Verwandten des Merkmalträgers zu gelten. Was in der Erbmasse des Trägers einer Eigenschaft liegt, muß, wenn es nicht bei ihm durch Mutation entstanden ist, auch in der Erbmasse der Vorfahren vorhanden gewesen sein und ist deshalb mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auch bei anderen Nachkommen der Vorfahren, also bei Blutsverwandten zu erwarten. Aber es liegt nun durchaus nicht so, daß sich eine idiotypische Eigenschaft immer bei Vorfahren und sonstigen Verwandten nachweisen lassen müßte. Am häufigsten wird das noch der Fall sein, wenn es sich um eine dominante Eigenschaft handelt; denn dann muß eines der Eltern des Merkmalträgers und die Hälfte seiner Geschwister im Durchschnitt das Merkmal haben. Auch dieser Nachweis kann immerhin auf Schwierigkeiten stoßen. Über wieviel Eltern von Kindern mit exsudativer Diathese oder von älteren Personen mit Hypertonie weiß man so genau Bescheid, daß man mit einiger Sicherheit sagen kann, daß Vater oder Mutter das gleiche Leiden gehabt haben?

Viel seltener wird aber noch der Nachweis einer recessiven oder polymeren Eigenschaft bei den Verwandten des Merkmalträgers gelingen, wofür die Gründe hier nicht näher auseinandergesetzt werden sollen. (Näheres siehe bei *Weitz*, Die Bedeutung der Erblichkeit für die Ätiologie. Ergebnisse der gesamt. Med., Bd. V, S. 468). Ja, wenn eine polymer bedingte Eigenschaft nicht durch zwei Faktoren, sondern durch eine ganze Reihe bedingt ist, so wird ihr „erbliches Vorkommen" öfters überhaupt nicht sicher nachzuweisen sein.

Nun gibt es aber noch eine andere Möglichkeit, die idiotypische Bedingtheit von Eigenschaften aufzuzeigen, das ist die Untersuchung eineiiger Zwillinge.

Eineiige Zwillinge entstehen nach der allgemein gültigen Ansicht so, daß ein durch ein Spermatozoon befruchtetes Ei bzw. die daraus hervorgehende Embryonalanlage sich in zwei Hälften teilt, von denen sich eine jede zu einem Individuum entwickelt. Danach haben eineiige Zwillinge die gleiche Erbsubstanz. Findet man nun bei solchen Zwillingen gewisse Eigenschaften gemeinsam, die nicht durch gleiche Außeneinflüsse zu erklären sind, so wird man annehmen dürfen, daß sie idiotypisch seien; findet man sie nur bei einem Zwilling, daß sie nicht rein idiotypisch, sondern ganz oder teilweise paratypisch sind. Auf diese Tatsachen hat bereits *Galton* ausdrücklich hingewiesen und eine Reihe anderer Erblichkeitsforscher nach ihm. Ausgedehnte und methodische Untersuchungen an eineiigen Zwillingen sind aber erst neuerdings gemacht, und zwar gleichzeitig und unabhängig voneinander an mehreren Stellen. *Siemens*[1]) hat zuerst auf dem Münchner Vererbungskongreß 1923 über eine große Zahl von Fällen Mitteilung gemacht, die vor allem vom dermatologischen Standpunkt aus untersucht worden waren und ich konnte in der anschließenden Diskussion von meinen Untersuchungsergebnissen an zahlreichen Zwillingen berichten, die vor allem vom Standpunkt des Inneren untersucht waren. Schon vorher hat 1. *Bauer* in seiner neuesten Auflage der Vorlesungen über allgemeine Konstitutions- und Vererbungslehre über einige eigene Untersuchungen berichtet.

Im Anschluß an Veröffentlichungen von *Siemens* ist neuerdings wieder die Frage aufgeworfen, ob die vornerwähnte Theorie über die Entstehung eineiiger Zwillinge auch sicher begründet sei. So viel ich sehe, wird nicht bestritten, daß die eineiigen Zwillinge aus einem durch ein Spermatozoon befruchteten Ei entständen; es wird aber von dem einen oder anderen geleugnet, daß die zwei Teilstücke des befruchteten Eies bzw. der Embryonalanlage, aus denen sich die Zwillinge entwickeln, immer die gleiche Kernsubstanz und damit die gleiche Erbmasse mit-

[1]) Eine Zusammenfassung seiner Ergebnisse gibt seine Zwillingspathologie, Berlin, Springer 1924, auf die auch wegen ihres ausgedehnten Literaturverzeichnisses ausdrücklich verwiesen sei.

bekämen. Man nimmt anscheinend an, daß die bei der Kernteilung aus einer Mutterschleife sich bildenden beiden Tochterschleifen nicht die eine in die erste, die andere in die zweite Tochterzelle übergingen, sondern daß in eine Tochterzelle die eine Tochterschleife und Teile der andern gelangten, so daß für die andere Zelle dann nur ein Teil der anderen Schleife übrigbleibe, daß also eine ungleiche Teilung vor sich ginge, wie sie bei der Reduktionsteilung durch Nichtauseinanderweichen (Nondisjunktion) homologer Chromosomen oder von Teilen solcher beobachtet wird. Aber was bei der Reduktionsteilung vorkommen mag, braucht noch nicht bei der Äquatorialleitung, die hier ja nur in Frage kommt, vorzukommen. Daß durch sie die Erbmasse gleichmäßig verteilt wird, folgt aus der Tatsache, daß bei vegetativer Fortpflanzung bzw. bei Selbstbefruchtung die Organismen durch zahlreiche Generationen d. h. durch unabsehbar viele Zellteilungen durchaus ihren erblichen Charakter bewahren, z. B. die Erbsenrassen. Würden erbungleiche Teilungen häufiger vorkommen, so wäre bei solchen reinen Linien eine schnelle Verwandlung in verschiedene Formen zu erwarten. Natürlich kann nicht behauptet werden, daß bei der Äquatorialteilung eine ungleiche Verteilung der Erbmasse unmöglich sei, aber jedenfalls wird sie eine seltene Ausnahme bilden. Ich möchte auch glauben, daß aus Zellen, die um ganze Stücke von Chromosomen zu kurz gekommen wären, im allgemeinen Individuen werden müßten, die schon bei der Geburt grobe Defekte zeigen würden.

Eine Ungleichheit der Erbsubstanz bei eineiigen Zwillingen hat man daraus schließen wollen, daß „sicher idiotypische" Eigenschaften, wie die Beschaffenheit der Fingerleisten bei eineiigen Zwillingen nicht völlig identisch seien. Dieser Einwand ist m. E. nicht berechtigt. Denn wer will behaupten, daß z. B. die Gestaltung der Fingerleisten allein von idiotypischen Einflüssen abhängig sei? Man ist, wie mir erscheint, überhaupt zu sehr geneigt, die bei der Geburt vorhandenen Eigenschaften als idiotypisch anzusehen, in der fälschlichen Annahme, daß während der intrauterinen Entwickelung die äußeren Einflüsse immer gleich seien und deshalb bei der Entstehung von Unterschieden keine Rolle spielen könnten. Einen paratypischen Einfluß auf die Ausbildung der Fingerleisten — um auf sie noch einmal zurückzukommen — könnte z. B. die intrauterine Ernährung, die bei den Zwillingen offenbar oft verschieden ist, ausüben dadurch, daß sie zu Verschiedenheiten der inneren Spannung des Gewebes identischer Finger der Zwillinge führt oder die von Zufälligkeiten abhängige Haltung der Finger, die einmal bei geballter Faust einen Druck auf die Fingerkuppen entstehen läßt der das andere Mal bei geöffneter Hand fehlt.

Alles in allem sind übrigens diejenigen Biologen, die die Erbungleichheit der eineiigen Zwillinge annehmen, durchaus in der Minderheit.

Auch sie müssen übrigens zugeben, daß Eigenschaften, die den Zwillingen gemeinsam und nicht durch äußere Einflüsse erklärbar sind, idiotypisch sind, und werden damit den großen Nutzen der Untersuchung eineiiger Zwillinge anerkennen müssen, auch wenn sie leugnen, daß Eigenschaften, die nur bei einem Zwilling vorkommen, ganz oder teilweise paratypisch sein müssen.

Wenn allerdings bestimmte Eigenschaften sich in der Regel nur bei einem Zwilling finden, so werden auch sie sich für eine paratypische Entstehung entscheiden müssen, denn sie werden nicht annehmen wollen, daß die Teile der beiden Tochterschlingen, in denen die bebetreffende Eigenschaft angelegt ist, der sonst allgemeinen Regel entgegen gerade bei der Zwillingsteilung meist beieinander bleiben und in nur eine Tochterzelle übergehen würden.

Das von uns untersuchte zum überwiegenden Teil aus Tübingen und seiner näheren und weiteren Umgebung stammende Material wurde mir zum größten Teil von den Doktoranden Herren *Wittstock* und *Kranzfelder* und Fräulein *Schneider* beschafft. Ich habe diesen für ihre große Mühe herzlichst zu danken. Sie ermittelten in den Geburtsregistern und den Taufregistern der Gemeinden gleichgeschlechtliche Zwillinge und suchten sie auf, um ihre Ähnlichkeit festzustellen und erkundigten sich bei Pfarrern, Lehrern und Ärzten nach dem Vorkommen von ähnlichen Zwillingen. Manche Adresse erfuhren wir auch von den Zwillingen selbst. Endlich machten uns einige Ärzte, vor allem Herr Dr. *Schmolze* aus Ergenzingen und Frau Dr. *Fritz* aus Wildbad, Mitteilung von einigen Fällen.

Die Zwillinge wurden zum überwiegenden Teil in die medizinische Poliklinik bestellt, und dort die Anamnese und der Status erhoben. In der Anamnese wurden die Fragen nach einem gewissen Schema gestellt. Ein jeder wurde z. B. gefragt, ob er unter Migräne oder Magenbeschwerden oder Verstopfung usw. zu leiden gehabt hätte. Die allgemeine Untersuchung war die gewöhnliche klinische; bei allen, ausgenommen einige sehr ängstliche kleine Kinder, wurden orthodiographische Aufnahmen des Herzens und röntgenologische Untersuchungen des Magens mit Anfertigungen von Magenpausen gemacht und genaue anthropometrische Untersuchungen vorgenommen. Ein großer Teil wurde in der Ohrenklinik spezialistisch auf Ohr, Nase und Rachen untersucht, ein Teil in der Augenklinik, einige in der Haut- und Chirurgischen Klinik. Herrn Prof. *Albrecht* und seinen Assistenten Herrn Dr. *Bentele* und Frl. Dr. *Hedäus*, Herrn Dr. *Jaeger* von der Augenklinik, Herrn Prof. *Linser* und Herrn Prof. *Jüngling* habe ich für ihre dabei geleistete Arbeit herzlich zu danken. Herr Privatdozent Dr. *Praeger* vom zahnärztlichen Institut untersuchte ferner 24 Paare auf das Verhalten der Zähne; er wird darüber an anderer Stelle ausführlich berichten, hatte aber die große Liebenswürdigkeit, mir einen Auszug seiner Ergebnisse zu geben, dessen Inhalt in dem betreffenden Abschnitt wiedergegeben ist.

Tabelle I.

Nr.	Name, Alter	Vornamen	Größe in cm	Gewicht in kg	Beruf	Ausgesprochenere außerberufliche Verschiedenheiten der Umwelt
1.	K., $11^1/_2$ J.	Maria	130,0	23,3		
		Martha	128,0	23,3		
2.	M., $14^1/_2$ J.	Maria	137,4	28,9		
		Martha	141,8	30,3		
3.	R., $14^1/_2$ J.	Peter	140,2	30,9		
		Georg	138,7	30,5		
4.	K., $16^1/_2$ J.	Karl	154,3	40,9	Schneiderlehrl.	
			$^3/_4$ J. sp. 157,5			
		Ernst	147,8	36,9	Malerlehrling	Seit $1^1/_2$ Jahr viel schlechter ernährt.
			$^3/_4$ J. sp. 152,6			
5.	L., 20 J.	Anna	153,2	48,9	Putzmacherin	
		Frieda	152,5	46,9	Im elterl. Haushalt u. Arbeitsschule	Arbeitete mehr im Freien.
6.	F., 20 J.	Gotthilf	172,0	54,5	Schreiner	
		Wilhelm	173,9	54,5	Schreiner	
7.	Schw., 45 J.	Marie	157,7	50,6	Fabrikarbeiterin Weberin	
		Christine	155,4	50,5	im Haushalt	Seit 29. Lebensjahr nur im Haushalt.
8.	K., 63 J.	Anna	162,8	55,8	Fabrik- und Landarbeiterin	Stets schwere Arbeit getan.
	Sch. geb. K.	Margarete	166	69,4	Hausverwaltersfrau	Seit 40 Jahren im bequemen Haushalt.
9.	Br., 18 J.	August			Hausmetzger	
		Joseph			Bauer	
10.	Str., $6^1/_2$ J.	Julius	109,3	16,4		
		Alfred	108,4	16,4		
11.	Sto., 18 J.	Emma	153,1	57,5	Stepperin	
		Agnes	153,4	56,7	Dienstmädchen	
12.	Gl., $8^3/_4$ J.	Hans	122,1	22,0		
		Walter	121,0	21,7		
13.	E., 24 J.	Otto	164,8	61,4	Maler	1 Jahr Kriegsdienst. Treibt Sport.
		Albert	161,7	57,7	Schlosser	Nicht gedient. Kein Sport.
14.	St., 24 J.	Adele	159,7	47,6	Beide Fabrikarbeiterinnen	
		Alide	156,7	49	(vertriebene Deutschrussen)	

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Name, Alter	Vornamen	Größe in cm	Gewicht in kg	Beruf	Ausgesprochenere außerberufliche Verschiedenheiten der Umwelt
15.	K., 16 3/4 J.	Karl	161,4	44,2	Schreiner	
		Eugen	163,4	46,1	Schneider	
16.	Sch., 44 J.	Johannes	167,7	66,8	Gastwirt, Bauer	3 1/2 Jahre als Infantrist der Front.
		Martin	167,9	69,1	Schreiner	Kurze Zeit Etappendienst
17.	S., 9 J.	Klara	121,6	25,2		
		Elsa	120,4	23,2		
18.	V., 15 3/4 J.	Robert	158,2	52,3	Bauer	
		Anton	153,0	47,4	Maurer	
19.	Bo., 49 3/4 J.	Wilhelm	178	70,2	Pflasterer	Tut schwere körperliche Arbeit.
		Julius	173	71,6	Schuhmacher	Tut leichte Arbeit.
20.	M. geb. St. 40 J.	Marie	164,1	56,1	Bauersfrau	Kinderlos.
	R. geb. St.	Martha	161,4	57,3	Bauersfrau	9 Kinder.
21.	H., 11 J.	Theresia	130,6	21,7		
		Maria	129,5	21,5		
22.	N., 2 3/4 J.	Paula	?	10,9		
		Hilda	84,7	10,9		
23.	St., 3 1/2 J.	Ernst	97,1	14,7		
		Max	96,6	15,0		
24.	Ste., 31 1/2 J.	Elisabeth	159,8		Postbeamtin	
	Br., geb. St.	Helene	160,1		Postbeamtin	
25.	Th., 9 J.	Anton	124,7	23,1		
		Wilhelm	123,1	22,1		
26.	Th., 29 3/4 J.	Marianne	154,0	53,7	Fabrikarbeiterin und Näherin	Große Verschiedenheiten Arbeit und Ernährung.
		Theresia	153,0	52,6	Feldarbeiterin	Einmal geboren.
27.	R., 5 1/2 J.	Rosa	102,5	15,2		
		Ella	103,1	15,8		
28.	K., 58 J.	Gustav	152,8	52,5	Bauer	Mit 37 Jahren geheiratet
		Adolf	152,5	48,5	Bauer	Mit 36 Jahren geheiratet
29.	Schn., 10 1/2 J.	Kurt	133,8	26,5		
		Erwin	132,2	25		
30.	D. geb. v. B. † 39 1/2 J.	Ottilie			Amtsrichtersfrau	3 Söhne.
	v. B., † 47 J.	Emmy			ohne Beruf	
31.	Frau M. geb. O. † 85 J.	Luise				
	Frau B. geb. O. † 84 J.	Anna				

Tabelle I (Fortsetzung).

Nr.	Name, Alter	Vornamen	Größe in cm	Gewicht in kg	Beruf	Ausgesprochenere außerberufliche Verschiedenheiten der Umwelt
32.	K., 47 J.	Max	169,6	82,4	Bauunternehmer	
		Oskar	170,7	86,9	Bauunternehmer	
33.	W., 15 J.	Anna	141,9			
		Marie	145,6			
34.	Kl. geb. St., 46 1/2 J.	Anna	157,1	55,6	Schuldienerfrau	Seit ihrer Konfirmation fast nur im Hause tätig. 2 Kinder.
	Schw. geb. St.	Lina	152,8	50,1	Arbeitersfrau	Kinderlos. Vorwiegend im Freien tätig.
35.	Rö., 19 J.	Carl	174,5		Schlosser	
		Eugen	176,6		Schreiner	
36.	Sch., 58 J.	Louis	164	62,9	Bauer	Seit 26. Jahre verheiratet.
		Carl	163,2	58,8	Bauer	Seit 28. Jahre verheiratet.
37.	H., 12 1/2 J:	Rudi	149,5	35		
		Hellmuth	149,5	35,8		
38.	D., 18 J.	Else	157,7	56,8	Strickerin	
		Hedwig	153,1	52,9	Strickerin	
39.	H., 5 J.	Paul	97,9	12,9		
		Johann	97,0	12,9		
40.	Ei., 1. J.	Gustav				
		Hermann				
41.	Schm., 2 1/2 J.	Eugen				
		Heinrich				
42.	Ba., 13 J.	Pauline	141,0	26,0		
		Helene	139,5	23,3		
43.	Pf., 12 1/2 J.	Julie	133,5	28,5		
		Elisabeth	134,5	28,5		
44.	B., 10 J.	Heinrich				
		Hans				
45.	Ju., 21 1/2 J.	Karl,			Student der	
		Theodor			Mathematik	
		Heinrich			Student der	
					Mathematik	

Ich zähle zunächst die Vornamen und die Anfangsbuchstaben der Nachnamen auf. Die ganzen Nachnamen und die Heimat sind in der in der Tübinger Universitätsbibliothek befindlichen Doktordissertation von Frl. Dr. *Olga Schneider* enthalten und werden demjenigen zugänglich sein, der später vielleicht einmal Nachuntersuchungen machen oder das Material nach anderer Richtung hin verarbeiten will. Die Tabelle enthält außer-

dem Angaben über den Beruf und ausgesprochenere außerberufliche Verschiedenheiten der Umwelt und über Größe und Gewicht der Zwillinge. Daß es sich um eineiige Zwillinge handelte, erfuhren wir bei einigen Fällen, wo die Geburt in der Frauenklinik erfolgt war (Nr. 11, 13, 25, 29, 37, 39), aus den dortigen Krankengeschichten, in 2 Fällen (Nr. 40 und 41) durch die entbindende Ärztin, Frau Dr. *Fritz* in Wildbad.

Abb. 1.

Bei den meisten nahmen wir Eineiigkeit wegen der außerordentlichen Ähnlichkeit an, über die zunächst nur einiges Allgemeine gesagt sei.

Abb. 2.

Wir haben von der großen Mehrzahl der Zwillinge Photographien, die von Dr. Freihr. *von Verschuer* nach der Martinschen Vorschrift en face, in Halb- und in Ganzprofil gemacht worden sind. Durchmustert man sie, so fällt zunächst auf, daß bei fast allen Paaren das Verhältnis der einzelnen Partieen des Gesichts zueinander fast völlig dasselbe ist. Das Gesicht gleicht sich in seiner Länge und seiner Breite, im Aussehen der Augen (was ihre Entfernung voneinander, ihre Lage in den Augenhöhlen, ihre Farbe, ihre Weichteilumgebung anlangt), der Nase, des

Abb. 3.

Filtrums, des Mundes, des Kinnes, der Wangen, der Ohrmuscheln. An der gleichen Stelle zeigt das Gesicht oft die gleichen Falten. Auch die Stirn zeigt gewöhnlich große Ähnlichkeit. Haarfarbe und Ansatz sind fast stets völlig identisch, und zwar gilt dies nicht nur für die Kopfhaare, sondern auch für die Brauen, Wimpern, Bart- und Körperhaare. Die Haut gleicht sich in ihrem Pigmentgehalt und in ihrer Durchblutung. Endlich zeigt die Körpergestalt im großen und ganzen recht große Ähnlichkeit.

Abb. 4.

Auch im höheren Alter verwischt sich die Ähnlichkeit nur wenig. Als Beispiele mögen die Abb. 1—5 ($3^1/_2$jähriges Paar 23, $12^1/_2$jähriges Paar 37, 20jähriges Paar 6, 47jähriges Paar 32, und 58jähriges Paar 28) dienen.

Abb. 5.

Bei einigen Fällen ließ die Ähnlichkeit des Gesichts an Eineiigkeit nicht zweifeln, während der Schädel deutliche Unterschiede zeigte. Bei einem war der Kopf höher und dafür kürzer und schmäler, hatte also Turmform oder eine der Turmform angenäherte Form (s. Abb. 6 vom 44jährigen Paar 16).

Abb. 6.

Daß auch im Gesichtsschnitt sehr deutliche Unterschiede bei eineiigen Zwillingen vorkommen können, zeigt Paar 11 (Abb. 7), das von uns zunächst als zweieiig betrachtet wurde, bis wir aus den Akten der hiesigen Frauenklinik sahen, daß bei der Geburt Monochorie festgestellt worden war. Es ist aus der Photographie erkennbar, daß die eine (Agnes) nicht nur einen schmäleren und höheren Kopf, sondern auch ein längeres und schmäleres Gesicht und eine schmalere Nase als ihre Schwester hat. Ob gleich starke Unähnlichkeiten bei eineiigen Zwillingen häufiger vorkommen, müssen wir unentschieden lassen, bis ein größeres Material von Zwillingen untersucht ist, bei denen aus dem Verhalten der Eihäute die Eineiigkeit festgestellt ist. Wir haben jedenfalls Zwillinge mit Verschiedenheiten des Gesichts, wie Paar 11 sie aufweist, nicht in unser Material aufgenommen, da wir ein reines Material sicher Eineiiger haben wollten. Kleinere Unterschiede fanden sich häufiger, wenn die beiden Zwillinge, wie es oft vorkommt, körperlich sehr verschieden entwickelt sind. Es sieht dann oft der schlechter entwickelte bei aller Ähnlichkeit, auch im Gesicht zarter und feiner aus. Als Beispiel dafür diene die Abb. 8 (Paar 2).

Abb. 7.

Abb. 8.

Die Ähnlichkeit war in einigen Fällen so groß, daß mir trotz guten Gesichtssinns während der Untersuchung immer wieder Verwechslungen vorkamen; bei den meisten Paaren kamen sie mir nur vor, wenn ich die beiden Geschwister nicht nebeneinander sah. Die außerordentliche Ähnlichkeit war, wie kaum besonders betont zu werden braucht, oft eine Quelle aller möglicher manchmal recht ergötzlicher Irrtümer gewesen. Auch den Eltern, spez. dem Vater, wurden gelegentliche Ver-

wechslungen nachgesagt, ebenso Geschwistern und recht häufig Spielgefährten und Lehrern. Von den Lehrern wurde z. B. immer wieder mitgeteilt, daß sie den Kindern getrennte Plätze in der Schule angewiesen hätten, um sie unterscheiden zu können.

Es war zu erwarten, daß ein Teil von dem, was die Ähnlichkeit der Zwillinge bewirkt, sich durch anthropometrische Untersuchungen zahlenmäßig erfassen ließe. In der Tat ist das nach Feststellungen von Dr. Freihr. *von Verschuer*, an 38 Paaren auch der Fall. Bezüglich der Einzelheiten verweise ich auf eine im Archiv für Rassen- und Gesellschaftsbiologie demnächst erscheinende Arbeit von *Verschuer*. Ich möchte hier nur zwei Tabellen bringen, die zeigen, in welchen Maßen sich die Zwillinge am meisten und in welchen sie sich weniger ähneln und wie groß der Grad der Ähnlichkeit bei den einzelnen Maßen ist. Man wird den Schluß ziehen dürfen, daß diejenigen Körperteile, deren Maße stark differieren, in ihrer Größe wenig und diejenigen Körperteile, deren Maße stark differieren, in ihrer Größe stärker von paratypischen Einflüssen abhängen.

Die Zahlen bezeichnen die Größe der halben, mittleren Abweichungen in Prozenten. Sie wurden in folgender Weise gewonnen: Es wurde das zu untersuchende Maß bei dem einen und bei dem zweiten Zwilling bestimmt, die Differenz der beiden Maße berechnet, die halbe Differenz zum kleineren Maß addiert und dadurch der mittlere Wert gewonnen.

Die bei sämtlichen Zwillingen so erhaltenen halben Differenzen wurden addiert und ebenso die sämtlichen mittleren Werte und nun das prozentuale Verhältnis aus den beiden Summen berechnet. Die Maße der Tabelle sind nach steigender Größe angeordnet.

Tabelle II. Größen der prozentualen, halben, mittleren Abweichungen.

1.	in der Breite zwischen den äußeren Augenwinkeln	0,37
2.	in der Breite des rechten Fußes	0,43
3.	in der Höhe der Nase	0,46
4.	in der Breite des Ohres	0,49
5.	in der morphologischen Gesichtshöhe	0,54
6.	in der Länge des rechten Armes	0,58
7.	in der Breite des Brustkorbes	0,60
8.	in der Körpergröße	0,62
9.	in der Jochbogenbreite	0,64
10.	in der Länge des Ohres	0,65
11.	in der Breite zwischen den inneren Augenwinkeln	0,67
12.	in der Breite zwischen den Akromien	0,68
13.	in der Ohrhöhe des Kopfes	0,68
14.	in der Breite der Nase	0,69
15.	in der Länge des rechten Beines	0,70
16.	in der ganzen Kopfhöhe	0,71
17.	in der Länge des rechten Fußes	0,74
18.	in der unteren Kieferwinkelbreite	0,75

Tabelle II (Fortsetzung).

19. in der Länge der rechten Hand	0,76
20. in dem Horizontalumfange des Kopfes	0,78
21. in der Breite der rechten Hand	0,81
22. im Brustumfang	0,87
23. in der größten Breite des Kopfes	0,90
24. in der Länge der vorderen Rumpfwand	1,01
25. im Taillenumfang	1,03
26. in der größten Länge des Kopfes	1,03
27. im sagittalen Brustdurchmesser	1.04
28. im Umfang des Halses	1.05
29. in der Breite zwischen den Darmbeinkämmen	1,11
30. im Körpergewicht	1,94

Auf eine eingehendere Würdigung der einzelnen Werte möchte ich hier verzichten; und nur darauf hinweisen, daß die Schädelmaße sich viel weniger gleichen als die Gesichtsmaße, die Brusttiefe weniger als die Brustbreite, die Breite zwischen den Darmbeinkämmen weniger als die zwischen den Akromien; daß die Körpergröße weniger differiert als die Länge der vorderen Rumpfwand und der Beinlänge, was damit zusammenhängen muß, daß bei größerer Beinlänge des einen Zwilling seine vordere Rumpflänge im allgemeinen kürzer sein muß, als beim anderen Zwilling und umgekehrt.

Daß die Gesichtsabweichungen geringer als die Kopfabweichungen sind, geht auch aus den Werten der Tabelle III hervor, welche die mittleren halben Differenzen verschiedener Indices enthält. Unter Index versteht man bekanntlich den Quotienten aus Breite durch Länge $\times$ 100.

Tabelle III. Mittlere halbe Differenzen verschiedener Indices.

Ohrindex	0,38
Höhenbreitenindex der Nase	0,51
Beckenbreite in Prozent der Schulterbreite	0,70
Morphologischer Gesichtsindex	0,78
Längenbreitenindex des Kopfes	1,11

Die Beeinflußbarkeit der Kopfmaße bei eineiigen Zwillingen hat übrigens bereits *Walcher* (Münch. med. Wochenschr. 1911) feststellen können, der durch Lagerung des Säuglings auf harte Unterlage längere, auf weicher Unterlage kürzere Schädel bekam.

Über die Ursache der Entstehung der eineiigen Zwillinge.

Die Ursache der Entstehung eineiiger Zwillinge ist nicht sicher bekannt. Von vornherein wird man es für möglich halten, daß gewisse von Mutter oder Vater her ererbte Anlagen die Teilung des befruchteten Eies in 2 vollständige Teile bewirken könnten. Die Meinungen sind aber noch darüber geteilt, ob dem in der Tat so ist. Ich habe deshalb mein Material

auf das Vorkommen eineiiger oder — da Anhaltspunkte für Eineiigkeit natürlich oft nur vage waren — von gleichgeschlechtlichen Zwillingen in der Verwandtschaft unserer Fälle untersucht. Da die Zwillinge oder ihre Eltern nicht selten über ihre Verwandten nur wenig wußten, so sind die erhaltenen Zahlen sicher zu klein.

Unter unseren Fällen sind Paar 25 und 26 Vettern und Basen 1. Grades (Bruderskinder) und von Paar 31 ist Frau M. die Urgroßmutter (Vatersmuttersmutter) von Paar 44. Gleichgeschlechtliche Zwillinge kamen vor in der Verwandtschaft des Vaters der Mutter von *Paar 2* (der Grad der Verwandtschaft kann nicht angegeben werden), unter den Kindern der Schwester der Mutter von *Paar 3* (Knaben, die bald nach der Geburt gestorben sind), unter den Kindern eines Bruders von *Paar 19* (Mädchen, die sich sehr ähnlich gesehen und nach 8 Tagen gestorben seien), unter den Kindern eines Bruders von *Paar 20* (2 sehr ähnliche Mädchen, die mit einem Vierteljahr gestorben seien), unter den Geschwistern von *Paar 24* (2 Brüder, von denen der eine mit $^1/_2$ Jahr gestorben, der andere 47 jährig, noch lebt), unter den Kindern des Gustav K. des *Paares 28* (2 Töchter, die sich allerdings nicht sehr ähnlich sehen sollen), unter den Kindern des Vaterbruders des *Paares 43* (2 Knaben, von denen der eine sehr schwächliche, nach 2 Tagen starb).

Zwillinge, von denen unbekannt ist, ob sie gleichgeschlechtlich waren, kamen 3 mal vor. Ein anderer als der bereits erwähnte Bruder von Paar 20 hatte sie; die Mutter vom Vater des Paares 38 gehörte zu einem solchen Paar und endlich gehörten dazu 2 Kinder des Vaterbruders von Paar 43.

Nur einmal kamen verschiedengeschlechtliche Zwillinge vor, und zwar hatte die Mutter der Mutter des Paares 43 (in dessen naher Verwandtschaft ja schon von Zwillingen gleichen Geschlechts und unbekannten Geschlechts berichtet ist) Stiefgeschwister, unter denen ein verschieden geschlechtliches Zwillingspaar war.

Unser Material zeigt also, daß 2 mal 2 Paare unserer Tabelle miteinander verwandt waren, daß außerdem unter der Verwandtschaft unserer Paare 7 mal gleichgeschlechtliche Zwillinge vorkamen, und daß nur in der entfernten Verwandtschaft eines Paares, unter dessen näherer Verwandtschaft gleichgeschlechtliche Zwillinge waren, ein verschiedengeschlechtliches Zwillingspaar festzustellen war.

Ausgedehnte statistische Untersuchungen haben gezeigt, daß unter allen Zwillingen, ein- und zweieiigen, die Zahl der gleichgeschlechtlichen sich zu der der ungleichgeschlechtlichen etwa wie 5 zu 3 verhält.

Das viel stärkere Überwiegen der gleichgeschlechtlichen Zwillinge in unserem Material darf daher auf ein stark gehäuftes Vorkommen von eineiigen Zwillingen bezogen werden und spricht, wie die 2 mal beobachtete Verwandtschaft von 2 Zwillingspaaren für einen wichtigen Einfluß der Erbmasse auf die Entstehung der eineiigen Zwillinge. Dabei scheint der Einfluß der väterlichen und mütterlichen Erbmasse gleich zu sein.

Über die Entwicklung der eineiigen Zwillinge.

Sehr häufig wurde angegeben, daß bei der Geburt der eine der Zwillinge kleiner und magerer gewesen sei. Diese schlechtere Entwickelung, die wohl auf eines schlechtere Ernährung während des intrauterinen

Lebens zurückgeführt werden muß, bleibt, wenn die Unterschiede einigermaßen ins Gewicht fallen, durchweg bestehen oft während des ganzen Lebens, oft bis zum 13.—15. Jahr, wo ein Umschwung eintreten kann. Einige Fälle, deren jetzige Größe und Gewichtsverhältnisse aus der Tabelle I zu ersehen ist, seien erwähnt.

Von Paar 1 hatte Martha höheres Geburtsgewicht und ist bis jetzt stets leistungsfähiger gewesen. Sie ist größer.

Von Paar 2 wog Martha bei der Geburt um 0,5 kg mehr, sie hat früher laufen gelernt und hält alle körperliche Arbeit besser aus. Sie ist größer und schwerer (s. auch Abb. 8).

Von Paar 3 war Georg bei der Geburt größer und stärker, er lernte, weil er schwerer war, etwas später laufen, war bis Ende der Schulzeit größer; seitdem aber habe Peter allmählich den Vorrang bekommen. Peter ist tatsächlich größer und etwas schwerer.

Von Paar 6 sei Gotthilf bei der Geburt schwerer und während der Kindheit immer kräftiger gewesen, seit dem 15. Lebensjahr ist Wilhelm der Leistungsfähigere geworden. Er ist jetzt bei gleichem Gewicht größer.

Von Paar 12 ist Hans seit der Geburt der Größere und Kräftigere, von Paar 13 Otto. In der Tat ist Hans etwas, und Otto nicht unbeträchtlich größer und schwerer als der Bruder.

Von Paar 15 war Karl von Geburt an bis zum 15. Jahr der Stärkere. Seitdem hat ihn Eugen überholt (s. Tabelle).

Von Paar 17 hat Klara nach Schätzung der Hebamme bei der Geburt um 1 Pfund mehr als Elsa gewogen; Elsa sei stets kräftiger gewesen, obwohl sie als die Stärkere weniger Muttermilch bekommen habe. Sie ist noch jetzt größer und schwerer.

Von Paar 18 war Robert bei der Geburt viel kräftiger, Anton sei so schwach gewesen, daß man lange daran zweifelte, ihn am Leben erhalten zu können; wegen Körperschwäche begann er den Schulbesuch 1 Jahr später. Robert ist jetzt beträchtlich größer und schwerer als Anton.

Von Paar 19 war Wilhelm bei der Geburt bedeutend kräftiger, während der Schulzeit war er viel stärker entwickelt, daß man ihn öfters für den älteren Bruder seines Zwillingsbruders hielt. Er ist noch jetzt viel leistungsfähiger. Er ist größer, muskulös und mager, Julius viel muskelschwächer und fett.

Von Paar 26 ist angegeben, daß Marianne, von Paar 27, daß Ella, von Paar 28, daß Gustav, von Paar 29, daß Kurt, von Paar 33, daß Anna, von Paar 36, daß Louis, von Paar 38, daß Else, von Paar 42, daß Pauline bei der Geburt kräftiger und größer als ihre Schwestern bzw. Brüder gewesen seien und eine größere körperliche Leistungsfähigkeit gehabt hätten. Sie sind durchweg noch jetzt leistungsfähiger und sind, wie die Tabelle zeigt, ihren Brüdern und Schwestern an Größe und Gewicht voraus.

Nur von Paar 43 wird berichtet, daß Elise bei der Geburt schwächer gewesen, und es 2 Jahre geblieben sei, dann aber die Schwester erreicht habe und seitdem ebenso kräftig wie sie sei. Sie ist jetzt ein wenig größer und hat das gleiche Gewicht.

Alles in allem genommen, geht aus unseren Beobachtungen hervor, daß eine schlechtere intrauterine Ernährung die körperliche Entwickelung außerordentlich stark und für lange Zeit, nicht selten sogar fürs ganze Leben, hemmen kann. Wenn gelegentlich, wie bei Paar 3, 6 und 15, im 13.—15. Lebensjahr ein Umschwung auftritt, der den bisher

Schwächeren den Vorrang gewinnen läßt, so muß das wohl auf Rechnung der mit der Pubertät einsetzenden Sekretion der Keimdrüsen gesetzt werden, die neue von der intrauterinen Entwickelung relativ unabhängige Bedingungen für die weitere körperliche Entfaltung schafft.

Andererseits zeigte Fall 4, daß bei bisher gleicher Entwickelung verschiedene äußere Lebensverhältnisse gerade im heranwachsenden Alter zu einer starken Verschiedenheit des Körperzustandes führen können. Bis zum 14. Lebensjahr waren Karl und Ernst nach ihren eigenen ganz bestimmten Angaben und nach denen der Eltern gleich schwer, gleich groß und gleich leistungsfähig. $1^1/_2$ Jahre später hat Karl, der damals zu einem Schneider in die Lehre kam, und deshalb zu Hause bleiben und sich dort in ländlichen Verhältnissen gut nähren konnte, seinen Bruder Ernst, der als Malerlehrling in der Stadt eine ungenügende Ernährung hatte, mächtig an Länge und Gewicht überholt. Seine Körpergröße beträgt 154,3 cm und sein Gewicht 40,9 kg, während Ernst 147,8 cm mißt und 36,9 kg wiegt. Bei einer 2. Messung $^3/_4$ Jahr später hat bessere Ernährung bei Ernst die Größendifferenz bereits wieder vermindert, Karl mißt 157,5, Ernst 152,6 cm.

Psyche und Nerven.

Die Psyche der eineiigen Zwillinge, Charakter, Temperament und Begabung waren in fast allen Fällen außerordentlich gleich. Auf das Bestimmteste wurde uns das durchweg von ihnen selbst oder den Angehörigen versichert. Die gleiche Richtung der Neigungen läßt beide häufig den gleichen Beruf wählen, läßt sie in die gleichen Vereine (geselliger, sportlicher, politischer oder religiöser Art) eintreten; sie zeigt sich gewöhnlich schon in der Schule daran, daß sie die gleichen Lieblingsfächer haben. Auch die Freude an der Musik und die Neigung, sich musikalisch zu betätigen, war, wenn überhaupt vorhanden, stets beiden gemeinsam. Die Gleichheit der Neigung und der Begabung bewirkt, daß die Schulleistungen sich im allgemeinen außerordentlich ähnelten. Es ist fast als Regel anzusehen, daß beide gleich gute Zeugnisse hatten und wegen ihrer Leistungen hätten nebeneinander sitzen müssen. Was uns ein junger Student der Mathematik (Paar 45) von sich und seinem Zwillingsbruder erzählte, kann als typisch gelten. Beide (übrigens bei weitem die Besten ihrer Klasse), hatten bis zu den mittleren Klassen dieselben Zeugnisse, d. h. die gleichen Nummern in den gleichen Fächern, in den höheren Klassen zeigten sich gelegentliche Unterschiede in der Zensur einzelner Fächer, aber die Zeugnisse waren gleich gut. Die Hauptstärke beider war die Mathematik, und zwar interessierten sie auch da anfänglich die gleichen Probleme. Sie studieren jetzt beide seit mehreren Semestern Mathematik an verschiedenen Hochschulen. Das sei wohl der Grund, weshalb sich der eine neuerdings

mehr mit der geometrischen, der andere mit der analytischen Mathematik befasse. Beide sind sehr musikalisch und spielen Geige. Sie lieben nicht nur die gleichen Komponisten, sondern auch die gleichen Stücke. Beiden geht aber der Sinn für die schöne Literatur fast völlig ab, die Beschäftigung mit ihr bringt ihnen keinen Gewinn und sie bekümmern sich nicht um sie.

Die große psychische Ähnlichkeit ist wohl die Ursache, weshalb die gegenseitige Zuneigung eineiiger Zwillinge gelegentlich — wohl wenn gewisse soziale Gefühle bei beiden stark ausgeprägt sind — eine außerordentlich große ist. Sie sind in der Tat nicht selten, zuweilen bis ins hohe Alter hinein, unzertrennlich, und zwar so, wie es bei Geschwistern sonst kaum beobachtet wird.

Die psychische Ähnlichkeit zeigte sich stets auch in der Art, wie sich die Zwillinge bei der Untersuchung benahmen. Beide waren frei und offen oder verschlossen, vergnügt oder ernst und gemessen, dreist oder ängstlich, beide antworteten klar und richtig oder gaben törichte Antworten.

Und doch ist bei aller Ähnlichkeit oft eine Verschiedenheit unverkennbar. Einige Male wurde angegeben, daß gewisse Unterschiede der Begabung vorhanden seien, die sich vor allem in verschiedenen Schulleistungen zeigten. Notizen darüber finde ich bei Paar 7, 11, 14, 29 und 35. Bemerkenswert ist vielleicht, daß bei 4 von diesen 5 Paaren der Unbegabtere kleinere Kopfmaße hatte. Bei Paar 29 ist das nur wenig ausgesprochen. Der unbegabtere Erwin hatte einen Kopfumfang von 51,7, eine Kopflänge von 17,7, eine Kopfbreite von 14,6 cm, während die entsprechenden Maße bei Kurt 52, 17,8 und 14,6 waren, Bei den anderen Paaren sind aber die Unterschiede ausgesprochen. Bei der unbegabteren Agnes von Paar 11 waren die entsprechenden Maße 50,4, 15,7, 14,7, bei der begabteren Emma 53, 16,9, 15,3, bei der unbegabteren Alide von Paar 14 53,2, 17,2, 14,7, bei der begabteren Adele 54, 17,5, 15,0, bei dem unbegabteren Eugen von Paar 35 53,8, 17,3, 15,8, bei dem begabteren Karl 56,5, 18,2, 16,1.

Da die Schädelform und Größe bis zu einem gewissen Grade von paratypischen Einflüssen abhängig ist, könnte man vermuten, daß bei gleicher Gehirnlage die größere Schädelkapazität eine höhere Begabung zur Entwickelung kommen lassen könnte.

Etwas häufiger werden gewisse Temperamentsunterschiede angegeben. Der eine sei lebhafter, der andere mehr phlegmatisch, wobei der Zwilling mit dem phlegmatischen Wesen übrigens die besseren Schulleistungen aufweisen konnte. Der lebhaftere war gewöhnlich der Tonangebende, wie auch bei gleichen Temperamenten nicht selten der eine der führende war. Eine psychische Verschiedenheit brauchen dabei die beiden nicht unbedingt zu haben. Daß der eine führt, der andere sich führen läßt,

hängt wohl häufig damit zusammen, daß die Zwillinge instinktiv herausgefunden haben, daß sich so der gegenseitige Verkehr am reibungslosesten gestaltet. Mehrmals wurde angegeben, daß dieses Verhältnis nur bis zur Pubertätszeit gedauert habe, wo offenbar ein stärker hervortretender Selbständigkeitsdrang mit dem Sichfügen sich nicht länger verträgt.

„Nervosität" wurde mehrmals von beiden Zwillingen angegeben. Sie war nicht immer gleichmäßig stark bei beiden, einmal wurde sie nur bei einem angegeben.

2 männliche ältere Zwillinge von ca. 60 Jahren, die wir in ihrem Dorf aufsuchten und an deren Eineiigkeit nach ihrer außerordentlich starken Ähnlichkeit nicht zu zweifeln war, galten als Sonderlinge und machten auch auf uns diesen Eindruck. Der eine, der Junggeselle geblieben war, war es aber offenbar in viel stärkerem Maße. In unsere Liste sind sie nicht aufgenommen, weil sie sich einer Untersuchung nicht unterziehen wollten und auch einer anamnestischen Erhebung sich widersetzten.

2 junge Männer (Paar 13) gaben von sich an, daß sie außerordentlich zum Jähzorn neigten.

Einmal wurde uns über eine sehr gleichartige geistige Störung berichtet. Die Großmutter des Paars 44, die aus gebildetem Stande stammend, einen absolut glaubwürdigen Eindruck machte, gab uns an, daß ihre Mutter eine Zwillingsschwester gehabt habe, die ihr in allem geglichen habe, was sie mit allerhand Einzelheiten belegen konnte. (Paar 31). Beide waren verheiratet, die Mutter in Deutschland, die Tante in Amerika. Die Mutter hatte einen Sohn und 6 Töchter, die Tante 3 Söhne und 4 Töchter. Der Sohn der ersteren sei als Geisteskranker im Alter von 24 Jahren in der Irrenanstalt Brakel gestorben, auch ein Sohn der Tante sei Anfang 20er Jahre an Geisteskrankheit gestorben. Mutter und Tante erreichten ein hohes Alter von 84 resp. 85 Jahren. Sie seien aber in den letzten Jahren kindisch geworden, und zwar habe sich das bei beiden in der gleichen Weise und unter anderem daran gezeigt, daß sie auf allen Vieren gekrochen und wie ein Hund gebellt hätten. Wenn, woran ich persönlich nicht zweifle, diese Angaben richtig sind, so kann man vielleicht nach einer jetzt gebräuchlichen Annahme vermuten, daß der senilen geistigen Störung eine schizoide Anlage zu Grunde lag, und daß die Geisteskrankheit der Söhne der Vererbung dieser Anlage ihre Entstehung verdankte.

Die Reflexe zeigten durchweg bei den einzelnen Paaren die größte Ähnlichkeit. Das war vor allem auffällig, wenn sie anders waren, als man von vornherein hätte erwarten sollen, z. B. wenn bei dem 20jährigen Paar 5 bei der einen wie bei der andern die Patellarreflexe kaum auslösbar waren oder wenn sich bei den 58jährigen Bauern Gustav und Adolf K. (Paar 28) die Patellarreflexe außerordentlich lebhaft zeigten.

Von organischen Nervenerkrankungen wurde einmal (Christine Schw. Paar 7) eine ausgesprochene Syringomyelie beobachtet, während die Schwester völlig gesund war. Da der Fall in der Deutsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 82, S. 65 ausführlicher beschrieben worden ist, brauche ich hier nicht näher darauf einzugehen. Die nach den bisherigen Erfahrungen bereits wahrscheinliche, immerhin noch angezweifelte Ansicht, daß bei der Entstehung des Leidens paratypische Einflüsse eine Ausschlag gebende Rolle spielen, konnte also bestätigt werden.

Einmal wurde festgestellt, daß von 2 Zwillingen nur eines Migräne hatte. Es handelte sich um die 12jährige Elise (Paar 43), die seit mehreren Jahren anfallsweise in ca. 14tägigen Zwischenräumen, mit Erbrechen und Flimmerskotom einhergehende Kopfschmerzen hatte, während die Zwillingsschwester nichts davon zeigte. Nach eigenen Untersuchungen, die gezeigt hatten, daß für die Entstehung der Migräne ein erblicher Faktor die wichtigste Rolle spielt (*Weitz*, Erg. d. ges. Med. Bd. V, S. 468), mußte das überraschen. Man wird der Beobachtung aber keine zu große Bedeutung beilegen, da man bei dem jugendlichen Alter der Zwillinge annehmen kann, daß wohl auch bei der andern die Anlage zur Migräne später noch manifest werden wird. Wie bei vielen anderen Störungen darf man auch bei der Migräne ein gleichzeitiges Auftreten nicht ohne weiteres erwarten. Einflüsse unbekannter Art, die nicht in der Erbmasse liegen, können offenbar die Erkrankung bei der einen früher beginnen lassen als bei der andern.

Augen.

Die Farbe der Iris war bei den Zwillingen im allgemeinen die gleiche. Doch kam es vor, daß nur die Iris des einen Zwilling kleine Naevi aufwies. Von Paar 13 war bei Otto an der Außenseite des linken Auges ein Sektor von ca. 160° blauweißlich gefärbt, während der übrige Teil des Auges, das rechte Auge und die Augen von Albert eine graublaugelbe Farbe aufwiesen.

In der Augenklinik wurden 6 Fälle (Paar 3, 7, 8, 36, 38, 43), bei denen aus irgendwelchen Gründen Veränderungen an den Augen vermutet wurden, untersucht.

Refraktionsanomalien kamen vor: bei Paar 3 (beide haben Hyperopie von 1,5 D. auf beiden Augen), bei Paar 7 (Marie: Hyperopie von 1,0 D. bds.; Christine: Hyperopie von 2,0 D. bds.); bei Paar 8 (Anna K.: Hyperopie von 2,5 D. auf dem rechten und von 1,0 D. auf dem linken Auge; Frau Margarete Sch.: Hyperopie von 2,5 D. auf dem rechten und von 2,0 D. auf dem linken Auge); bei Paar 36 (Louis: Hyperopie von 0,5 D. bds.; Karl: Hyperopie von 1,5 D. auf dem linken Auge, rechts ist wegen Maculae der Cornea eine Refraktionsbestimmung nicht möglich); bei Paar 38 (Else: Myopie von 1,5 D. bds.; Hedwig: Myopie von 2,0 D. bds.). Von Paar 43 hat Julie keine Refraktionsstörung, während Elisabeth eine leichte Hyperopie hat (ein Glas von + 1,0 wird noch angenommen).

Einige Male wurde Astigmatismus der Hornhaut beobachtet: Von Paar 8 hat Anna einen Astigmatismus inversus von $^1/_2$ D. auf dem rechten Auge, Margarete Sch. einen Astigmatismus inversus von $^1/_2$ D. auf dem linken, von $^3/_4$ D. auf dem rechten Auge; nur das rechte Auge von Margarete bedarf eines entsprechenden Glases zur Korrektur.

Von Paar 38 hat Elsa bds. einen Astigmatismus inversus von $^3/_4$ D., Hedwig von $^1/_2$ D. Beide haben kein Glas zur Korrektur nötig. Von Paar 43 hat Julie einen der Korrektur bedürftigen Astigmatismus inversus von $^1/_2$ D., den Elisabeth nicht hat.

Ein beginnendes Pterygium auf dem rechten Auge, und eine Pinguecula auf dem linken, von dem noch nicht erkennbar ist, ob sich daraus ein Pterygium entwickeln wird, hat von Paar 36 Louis, während Karl wegen bds. Pterygiums am 2. VII. und am 7. VII. 1921 in der Augenklinik operiert worden ist. (Als Folge des Leidens hat Karl auf der rechten Hornhaut starke Trübungen.)

Einen nach rechts fixierten Strabismus convergens von 3° hatten Marie und Christine Schn. (Paar 7); ein sehr starker Strabismus convergens war bei Paar 23 vorhanden (s. Abb. 1), bei dem eine spezialistische Untersuchung der Augen nicht vorgenommen worden ist.

Die Untersuchung des Augenhintergrundes zeigte einmal (bei Paar 8) einen ganz gleichen Verlauf der Retinalarterien. Auch bei einigen anderen Paaren zeigte sich in der Zahl und dem Verlauf der Gefäße eine unverkennbare Ähnlichkeit.

Zwei Schwestern (Paar 8) zeigten am rechten Auge temporal einen gleich entwickelten Scleralring und 2 Schwestern (Paar 38) einen ganz leichten temporalen Konus.

Einen chorioidistischen Herd hatte von Paar 3 nur Georg; einen leichten Altersring am Limbus von Paar 8 nur die viel im Freien arbeitende Anna K.; einen rechtsseitigen Horner von Paar 7 nur die an Syringomyelie erkrankte Christine.

Idiotypisch ist also die gewöhnliche Irisfarbe, während Naevi und Heterochromie der Iris im wesentlichen paratypisch zu sein scheinen.

Refraktionsanomalien sind von idiotypischen und paratypischen Einflüssen abhängig. Ob diese paratypischen Einflüsse in den vulgären Schädlichkeiten für das Augenlicht bestehen (z. B. in Überanstrengung des Auges) scheint zweifelhaft. Man wird daran denken müssen, daß die paratypischen Einflüsse von denen das Schädelwachstum abhängig ist, auch die Gestalt der Orbita bei den Zwillingen variieren lassen und zu Verschiedenheiten der Brechung führen können.

Auch für den Hornhautastigmatismus sind neben idiotypischen paratypische Einflüsse verantwortlich zu machen. Pterygium und Katarakt sind nach je einer Beobachtung idiotypisch, ebenso Scleralring und Konus an der Papille.

Gehörorgan.

Mehrmals erfuhren wir von einem gleichzeitigen Vorkommen von Ohreiterungen. So hatten Maria und Martha K. (Paar 1) mit ca. 1 Jahr beide gleichzeitig Ohrlaufen, und beide bekamen wiederum mit $8^1/_2$ Jahren im Anschluß an einen Scharlach gleichzeitig eine Mittelohrentzündung, und zwar linksseitig, und Ohrlaufen, das $^1/_2$ Jahr anhielt.

Hans und Walter Cl. (Paar 12) haben beide Neigung zum Ohrlaufen, und endlich haben Elisabeth St. und Helene Br. (Paar 24) früher gleichzeitig an Ohreiterung gelitten.

In der Ohrenklinik wurden 27 Fälle untersucht.

Die Untersuchung des Trommelfells ergab in der großen Mehrzahl der Fälle gewisse Veränderungen wie Trübungen und Verdickungen. Da die Deutung dieser Befunde unsicher ist (sie können, aber müssen nicht die Folge einer Mittelohrentzündung sein), gehe ich nicht näher auf sie ein, darf aber so viel sagen, daß sich auch hierin die Befunde bei den Zwillingen oft glichen. Bemerkenswerter ist, daß Perforationen und nach Perforationen zurückgebliebene Narben meist bei beiden Zwillingen gesehen wurden. Ich darf die Befunde kurz erwähnen:

Paar 1. Bei Maria findet sich rechts im hinteren oberen und hinteren unteren Quadranten je eine verkalkte Narbe; links ist eine große zentrale Perforation im hintern unteren Teil; sonst ist das Trommelfell reizlos. Bei Martha ist das rechte Trommelfell trüb, eingezogen. Links ist eine große zentrale nierenförmige Perforation, die durch eine eingezogene am Promontorium adhärente Narbe verschlossen ist, das Trommelfell ist reizlos.

Paar 17. Klara hat am rechten Trommelfell vorn unten und Elsa am linken Trommelfell vorn oben eine kleine atrophische Narbe.

Paar 24. Bei Elisabeth ist rechts vorn unten eine große trockene zentrale Perforation, im hinteren Teil Verdickung. Links hinten unten kleine atrophische Narbe, im hinteren oberen Teil narbige Verdickung.

Bei Helene ist am vorderen unteren Rand des rechten Trommelfelles eine Kalkeinlagerung, und im vorderen unteren Quadranten eine atrophische eingesunkene Narbe, im hinteren unteren Quadranten sind Narbenstränge; links sind hinten unten Narbenstränge, sonst ist das Trommelfell trübe.

Demgegenüber ist das Vorkommen einer Narbe bei einem Zwilling nur einmal (Paar 23) erwähnt. Bei Adolf findet sich rechts hinten unten eine atrophische Narbe, während Gustavs Trommelfell ohne Narbe und Kalkeinlagerung war.

Kalkeinlagerungen, die wohl als Restzustand leichterer Otitiden aufzufassen sind, wurden 2 mal bei beiden Zwillingen (Paar 7 und 33) gesehen, 3 mal nur bei einem (Paar 11, 21, 37). Das Trommelfell bei den Geschwistern dieser zuletzt Genannten zeigte übrigens Trübungen und Verdickungen, so daß eine frühere Otitis vorgelegen haben könnte.

Bei 2 Paaren wurde in der Ohrenklinik das sichere Bestehen einer nervös degenerativen Schwerhörigkeit festgestellt.

Paar 7 (45jährig). Beide leiden seit Jahren gelegentlich an Ohrensausen und Schwerhörigkeit; bei Marie sei beides stärker. Marie: Flüstersprache bds. 0,3 m (Martha 1 m). Obere Tongrenze bei beiden A_6, untere C_1.

Paar 8 (64jährig). Beide haben seit ca. 15 Jahren oft Ohrensausen und hören schlecht. Bei Anna sind diese Erscheinungen stärker, besonders hört sie links sehr wenig.

Die schwerer Geschädigten (Marie vom Paar 7 und Anna vom Paar 8) haben mehrere Jahrzehnte in einer Weberei gearbeitet, wo ein andauernder starker Lärm der Maschinen war, während die Geschwister früh

damit aufgehört hatten, die eine wegen ihrer Syringomyelie, die andere wegen ihrer Verheiratung.

Die anamnestischen Angaben und die Befunde sprechen für die wichtige Rolle der Erbmasse bei der Entstehung der Otitis media, zeigen ferner, daß die nervös degenerative Schwerhörigkeit idiotypisch ist, und machen es wahrscheinlich, daß dauernde starke Gehörseindrücke den Verlauf der nervös degenerativen Schwerhörigkeit verschlimmern können.

Geruchsorgan.

Bei 25 Fällen wurde die Nase genau spezialistisch untersucht. Meistens fanden sich Verbiegungen des Septums. 14 Zwillingspaare hatten Verbiegungen, bei 7 fehlten sie; von 4 Paaren hatte sie nur der eine Partner. Wenn bei einem Zwilling die Verbiegung stark war, so war sie es gewöhnlich auch bei dem anderen, wobei nicht selten Grad und Art der Verbiegung sich bei beiden völlig entsprachen. Allerdings war sie sehr häufig (unter den 14 Paaren 9 mal) nach verschiedener Seite gerichtet. Wenn nur bei einem Zwilling eine Verbiegung nachweisbar war, so war sie nie sehr stark.

Das Aussehen des Septums zeigte nicht selten Ähnlichkeit. So ist bei 4 Paaren eine breitbasige Beschaffenheit angegeben.

Bei 2 Zwillingspaaren waren in der Nasenschleimhaut die gleichen katarrhalischen Erscheinungen vorhanden. Von einem Paar (3) ist angegeben, daß die Schleimhaut bei beiden hochrot sei, von einem Paar, daß sie samtartig sei. Dreimal wurde nur bei einem der Zwillinge eine hyperämische Schleimhaut beobachtet.

Von einer Reihe von Paaren ist angegeben, daß die unteren Muscheln bei ihnen in gleicher Weise vergrößert seien (Paar 11, 12, 14, 17, 21, 29, 32, 35, 37, 40, 41), von 3 Paaren (Paar 1, 21, 37), daß eine Vergrößerung bei beiden, aber in verschiedener Stärke vorhanden sei, von 4 Paaren (Paar 3, 5, 13, 26) hatte sie nur ein Partner.

Nach den Befunden dürfen wir idiotypische Faktoren für Septumverbiegung annehmen. Daß diese häufig nach verschiedenen Seiten erfolgt, erklärte mir Herr Prof. *Albrecht* so, daß die Verbiegung durch ein gegenüber dem vorhandenen Raum zu starkes Wachstum des Septums bedingt sei, und daß, wenn nur dieses idiotypisch sei, sich das Septum ganz nach Zufall oder nach unwesentlichen äußeren Momenten bei den Zwillingen nach gleicher oder verschiedener Seite umbiegen werde.

Auch das Aussehen des Septums ist von idiotypischen Einflüssen abhängig.

Für die Neigung zu katarrhalischen Entzündungen der Nasenschleimhaut und ihre Folgezustände sind idiotypische Einflüsse mitverantwortlich zu machen.

Lymphatischer Apparat des Rachens.

Mehrmals wurde über Neigung zu Halsentzündung von beiden Zwillingen geklagt. Paar 24 hatte bis zum 14. Jahre sehr häufig, meist gemeinsam, Halsentzündung; beide wurden „geschnitten". Paar 29 hat viel mit dem „Hals zu tun". Vor $1^1/_2$ Jahren wurden sie wegen hinzukommender Schwerhörigkeit gleichzeitig vom Ohrenarzt mit Politzern behandelt. Paar 32 ist viel mit Mandelent-

zündung behaftet gewesen; beide haben auch sonst eine gewisse Neigung zu Katarrh. Von Paar 36 bekam Louis mit ca. 25 Jahren Halsentzündung mit Eiterung, die geschnitten werden mußte; sie wiederholte sich 1 Jahr später; Karl bekam das gleiche Leiden, das ebenfalls Einschnitt erforderte, zum erstenmal mit 19 Jahren. Es hat sich später im ganzen etwa 5 mal wiederholt.

Dagegen hatte von Paar 5 Anna 5—6 mal Halsentzündung mit Fieber, während Frieda nie Halsschmerzen gehabt hat.

Auch der objektive Befund war bei den Zwillingen durchweg sehr ähnlich. Mehrmals waren die Gaumenmandeln so groß, daß sie sich fast zu berühren schienen, ohne daß Zeichen einer früheren oder jetzigen Entzündung vorhanden waren. Es fand sich das stets bei beiden gemeinsam (Paar 15, 18, 35). Von Paar 18 waren bei dem einen (Anton) früher einmal beide Mandeln gekappt; aber die Stümpfe sprangen noch stark hervor. Sehr große Mandeln hatte auch Paar 41. Große und gleichzeitig zerklüftete Tonsillen hatten Paar 11 und 29. Zerklüftete, aber nicht sonderlich vergrößerte Mandeln hatten Paar 14 und 17. Geringe Vergrößerungen wurden öfters beobachtet; einige Male (Paar 1, 3, 10, 12, 27) wurden Verschiedenheiten der Größe gesehen.

Auch das Vorkommen von Pfröpfen war den Zwillingen gemeinsam (Paar 14, 24). Abweichend von dem Gesagten kam einmal eine Vergrößerung der Mandeln bei nur einem vor (von Paar 5 zeigte sie Anna, die früher öfters Halsentzündung gehabt hatte, während Friedas Mandeln völlig normal waren). Eine Zerklüftung der Tonsillen bei nur einem kam ebenfalls einmal vor (von Paar 28 bei Adolf), Pfröpfe der Mandel bei nur einem wurden 2 mal beobachtet (von Paar 17 bei Klara, von Paar 41 bei Julie).

Auch die Rachenmandeln waren bei den einzelnen Paaren sehr ähnlich. Über 9 Paare sind darüber extra Notizen gemacht; sie waren beide gleich groß oder klein, oder flach, zerklüftet oder glatt. Andererseits wurde 2 mal nur bei dem einen Partner eine eitrige kleine Rachenmandel gefunden (von Paar 11 bei Emma, von Paar 17 bei Else). Von Paar 2 war bei Marie die Rachenmandel deutlich größer als bei Martha. Beide hatten vor $3^1/_2$ und $4^1/_2$ Jahren gemeinsam Diphtherie, aber Marie beide Male in viel schwererer Form, gehabt. Man kann darin vielleicht die Ursache des Unterschiedes vermuten.

Wir müssen aus den anamnestischen Angaben und aus dem häufigen Vorkommen von Pfröpfen und Mandelzerklüftung bei beiden Zwillingen den Schluß ziehen, daß bei der Entstehung von Anginen und speziell auch von ihrer abscedierenden Form, idiotypische Einflüsse mitspielen.

Da die Zurückbildung der lymphatischen Gebilde wohl sicher durch wiederholte Anginen und chronische entzündliche Prozesse verhindert wird — ein schönes Beispiel dafür gibt Paar 5 — so erklärt sich aus denselben idiotypischen Ursachen auch ein Teil der Mandelhypertrophien. Die übrigen nicht entzündlichen Mandelhypertrophien entstehen aber auch aus idiotypischen Gründen, und zwar spielen diese, wenn man sich auf unser kleines Material verlassen will, für ihre Entstehung die ausschlaggebende Rolle.

Schilddrüse.

In Tübingen und in seiner Umgebung finden wir überall Strumen, weshalb man unter unseren Zwillingen von vornherein eine gewisse Zahl von Strumaträgern erwarten durfte. Daß bei der Entstehung

der Struma äußere Einflüsse mitspielen, ist bei der umschriebenen geographischen Verbreitung des Leidens selbstverständlich, wie hier nicht näher ausgeführt zu werden braucht. Die Frage ist, ob daneben noch idiotypische Einflüsse mitspielen. Unsere Zwillinge stammen mit wenigen Ausnahmen aus Orten, in denen nur ein verhältnismäßig kleiner Teil der Bewohner strumös ist.

Wenn auch hier, wo die schädigende Noxe nur einen Teil der Bewohner krank macht, der Zustand der Schilddrüse sich bei den Zwillingen weitgehend gleichen würde, so würde das stark dafür sprechen, daß auch idiotypische Einflüsse bei ihrer Entstehung mitspielen.

Das Verhalten der Schilddrüsen war nun folgendes:

Paar 2 hat einen in gleicher Weise entwickelten leichten Kropf, Paar 4 hat eine deutlich ausgeprägte Struma, und zwar ist bei beiden ein etwa gleich großer Knoten im rechten Lappen vorhanden. Paar 5 hat angedeutete Struma, Anna gleichmäßig, Frieda nur links. Paar 7 hat ausgesprochenen Kropf; bei beiden ist die rechte Seite bedeutend größer als die linke; bei Christine noch mehr als bei Marie. Paar 8 hat ebenfalls ausgesprochenen Kropf, bei Anna ist er links stärker, bei Margarete rechts. Paar 9 hat leichten Kropf, bei Joseph etwas größer als bei August. Paar 10 hat große, ganz gleichartige Struma. Paar 15 hat leichte Struma, die bei Eugen ein wenig größer ist. Paar 17 hat eine rechtsseitig stärker entwickelte Struma, die bei Klara beträchtlich größer als bei Elsa ist. Paar 20 hat mäßig und in gleicher Weise vergrößerte Struma. Paar 26 hat einen ausgesprochenen Kropf, der bei beiden rechts stärker als links entwickelt ist, bei Marianne ist das rechtsseitige Überwiegen noch ausgesprochener als bei Theresia. Paar 33 hat eine auch in der Form sich sehr ähnelnde Struma, allerdings ist sie bei Anna auf der rechten, bei Marie auf der linken Seite etwas stärker. Paar 34. Beide bekamen mit 16 Jahren einen Kropf. Lina wurde deswegen damals und später noch einmal operiert, bei Anna wurden innere Mittel mit Erfolg verwandt. Beide haben eine sehr ausgesprochene Struma, bei Anna ist sie auf der rechten Seite stärker, bei Lina ist der mittlere Lappen besonders stark hypertrophiert. Nur bei einem Paar (18) war es anders. Bei Robert war keine Struma nachweisbar, während Anton eine leichte Vergrößerung der rechten Schilddrüse zeigte.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle kommt also die Struma bei den Zwillingen gemeinsam vor und sie ähnelt sich auch in ihrer Art, und zwar gelegentlich in einer ganz verblüffenden Weise, wenn z. B. in einer ganz gleichen Struma an gleicher Stelle ein gleicher Knoten sich findet. Das ist ein klarer Beweis, daß idiotypische Einflüsse bei der Entstehung der Struma mitspielen.

Man wird einwenden können, daß die Zwillinge häufig unter sehr gleichen Bedingungen aufgewachsen sind und daß sie deshalb in gleicher Weise von der die Struma verursachenden Noxe getroffen wurden. Auch wenn man das zugibt, so spricht die große Gleichheit der Strumenform und -Größe doch für die Wirksamkeit idiotypischer Einflüsse. Und weiter spricht dafür, daß wir uns an zahlreichen Geschwistern von eineiigen Zwillingen, die unter denselben Verhältnissen lebten, das gleiche aßen, das gleiche Wasser tranken, überzeugen konnten,

daß ihre Schilddrüse sich oft ganz anders verhielt, daß strumenlose Zwillinge Geschwister mit Strumen und strumöse Zwillinge Geschwister ohne Strumen hatten.

Siemens konnte zudem noch feststellen, daß zweieiige Zwillinge — die ja im allgemeinen wie eineiige unter ganz den gleichen Bedingungen aufwachsen — viel häufiger als eineiige im Verhalten der Schilddrüse voneinander abweichen.

An der Wirksamkeit idiotypischer Einflüsse bei der Entstehung des endemischen Kropfes wird also nicht gezweifelt werden können.

Brustkorb und Lunge.

Über das Verhalten des Brustkorbs war im anthropometrischen Teil bereits erwähnt, daß seine Breite viel mehr als seine Tiefe von idiotypischen Einflüssen abhängig sei. Die bessere Entwicklung des Thorax, wie sie z. B. infolge körperlichen Trainings auftritt, bewirkt mit anderen Worten vor allem eine Vertiefung oder bessere Wölbung des Brustkorbs, viel weniger eine Verbreiterung im transversalen Durchmesser. Bemerkenswert ist auch, daß im Orthodiagramm die Linien, welche die seitliche Brustwandbegrenzung wiedergeben, sich außerordentlich ähnelten; nicht nur darin, daß sie, entsprechend einer gleichen Breite der Brustkörbe, gleich weit voneinander entfernt waren und die Lungenfelder die gleiche Größe hatten, sondern auch darin, daß die Steilheit des Abfalls der Linien an den einzelnen Punkten und damit die Form der Linien weitgehende Ähnlichkeit hatte.

Auch der Stand des Zwerchfells der Zwillinge zeigte nach den Orthodiagrammen nur sehr geringe Differenzen. Bei mehreren Paaren, von denen nur ein Zwilling lange Zeit hindurch schwere Arbeit getan hatte, war der Zwerchfellstand gleich, war also bei dem schwerer arbeitenden nicht etwa tiefer, wie man vielleicht hätte erwarten können.

Eigentliche Lungenerkrankungen wurden bei unseren Fällen nicht beobachtet.

Herz- und Gefäßsystem.

Größe und Gestalt des Cor zeigten im Orthodiagramm im allgemeinen eine geradezu verblüffende Ähnlichkeit; die Transversaldurchmesser z. B. entsprachen sich meist bis aufs Millimeter. Schneller und langsamer schlagende Herzen zeigten nur dann Größendifferenzen, wenn lange Zeit hindurch, große Unterschiede in der Arbeitsleistung vorhanden gewesen waren, worauf nachher noch näher einzugehen sein wird.

Ein gleiches, sehr lautes, aber trotzdem wohl funktionelles systolisches Geräusch wurde bei einem Zwillingspaar beobachtet.

Im allgemeinen waren die Pulsfrequenzen recht gleich. Immerhin kamen große Unterschiede vor. Bei einer von zwei 20jährigen Schwe-

stern (Paar 5) war eine nervöse Tachykardie vorhanden. Bei zahlreichen Untersuchungen schwankte der Puls zwischen 104 und 128, während bei der Schwester nur ein leicht beschleunigter Puls zwischen 80 und 100 vorhanden war. Von zwei $11^1/_2$jährigen Schwestern (Paar 1) hatte die eine, und zwar die robustere (Martha) einen Puls von 112, die andere von 92.

Wenn von zwei Zwillingen der eine schwere körperliche Arbeit zu verrichten hatte und der andere nicht, so hatte der schwerer arbeitende den langsameren Puls. Ich erwähne als Beispiele: Paar 8 (64 Jahre alt), Anna K., die von Jugend auf als Fabrikarbeiterin und Landarbeiterin schwere körperliche Arbeit getan hat, hat 78, Frau Margarete Schn., die seit langem im bequemen städtischen Haushalt lebt, hat 84 Pulse. Paar 13 (24jährig), Otto, der Sport treibt, hat 64, Albert, der keinen Sport treibt, 82 Pulse. Paar 19 (50jährig), Wilhelm, Pflästerer, hat 62, Julius, Schuhmacher, 78 Pulse. Von sportärztlicher Seite ist neuerdings auf diese Verlangsamung der Pulzfrequenz durch körperliche Anstrengungen wieder hingewiesen worden.

Von zwei Schwestern, Paar 20, hatte die eine, die 9 mal geboren hatte, 74 Pulse, während die andere, in kinderloser Ehe verheiratete, einen Puls von 84 hatte. Es erscheint mir nicht ausgeschlossen, daß hier die häufigen Schwangerschaften ähnlich wie lang andauernde schwere Arbeit auf das Herz gewirkt haben.

Die orthodiagraphischen Bilder bei Paar 13 entsprachen sich völlig, von Paar 19 hatte der schwerer arbeitende Wilhelm einen um 6 mm größeren Transversaldurchmesser, von Paar 20 die Oftgebärende einen um 8 mm größeren, von Paar 8 fehlen die orthodiagraphischen Aufnahmen da sich wegen enormer Fettentwickelung der Mamma bei Frau Schn. die linke Grenze nicht genügend deutlich aufzeichnen ließ.

Die Blutdruckwerte waren im ganzen recht ähnlich. Ich nenne nur die Werte einiger älterer Paare.

Paar 7 ($45^1/_2$ Jahre). Marie hat Blutdruck von 120, Christine von 115.

Paar 16 (45 Jahre). Johannes Blutdruck von 120, Martin von 128.

Paar 19 (50 Jahre). Wilhelm Blutdruck von 135, Julius von 140.

Paar 28 (59 Jahre). Gustav Blutdruck von 138, Adolf von 140.

Paar 32 (47 Jahre). Max Blutdruck von 129, Oskar von 130.

Paar 34 (46 Jahre). Anna Blutdruck von 110, Lina von 108.

Paar 36 (58 Jahre). Louis Blutdruck von 103, Karl von 116 und endlich

Paar 8 (64 Jahre). Anna Blutdruck von 178—175, Margarete von 182—175.

Dabei waren die Lebensverhältnisse dieser beiden Hypertonikerinnen, die beide leichte Herzbeschwerden hatten, seit 40 Jahren, wie hier noch einmal erwähnt sei, völlig verschieden. Anna hatte fast ihr ganzes Leben

hindurch schwere Arbeit in der Fabrik und auf dem Lande getan, während Margarete einem bequemen städtischen Haushalt vorgestanden hatte. Beide hatten einmal geboren.

Die Ähnlichkeit der Blutdruckwerte bei eineiigen Zwillingen bestätigt die früher von mir bereits auf Grund ausgedehnter Erblichkeitsstudien ausgesprochene Ansicht, daß für die Entstehung der Hypertension wesentlich in der Erbmasse liegende Einflüsse anzuschuldigen sind (s. *Weitz*, diese Zeitschr. Bd. 96, S. 151).

Respiratorische Arythmien wurden öfters und immer bei beiden Zwillingen gleich beobachtet.

Bei einer größeren Zahl von Zwillingen wurden Elektrokardiogramme gemacht. Sie glichen sich nicht völlig, waren sich aber sehr ähnlich, so daß man nur aus dem Aussehen mit leichter Mühe sofort die Zusammengehörigen herausfand. Bei einem war die Ähnlichkeit gering.

Vasomotorische Erregbarkeit der Haut war den Zwillingen gemeinsam. Nur einmal fanden sich deutliche Unterschiede. Von Paar 11 hatte Emma eine sehr ausgesprochene Urticaria factitia, während Agnes zwar eine sehr starke Rötung aber keine Quaddelbildung auf Bestreichen der Haut bekam.

Die größte Ähnlichkeit zeigte die Blutversorgung der Extremitäten. Neigung zu Cyanose und Schwellung der Finger fand sich, wenn sie vorhanden war, stets bei beiden Zwillingen.

Bei den beiden 63jährigen weiblichen Zwillingen, die eben als Hypertoniker erwähnt waren (beide hatten einmal geboren), waren starke Krampfadern vorhanden, die in ihrer Art und Ausdehnung viel Ähnlichkeit zeigten. Bei beiden waren sie links viel stärker als rechts und ganz besonders stark auf dem linken Fußrücken.

Von Paar 34 hatte nur Frau Kl. eine mit chronischer Schwellung der Füße einhergehende Venenerweiterung an den Unterschenkeln. Als ihre Ursache wurden zwei Schwangerschaften angegeben. Die Schwester, die nie gravide gewesen war, hatte keine Varicen.

Vom Paar 32 (47jährigen Männern) endlich hatte nur der eine an der linken Wade mehrere erweiterte Venen, von denen er übrigens nicht die geringsten Beschwerden hatte.

Magen und Darm.

Von Magenbeschwerden, augenblicklichen oder früheren, wurde uns in folgenden Fällen Mitteilung gemacht.

Paar 8: Anna kam mit 14 Jahren in die Weberei, hat dort etwa 40 Jahre gearbeitet, täglich 10 Stunden und länger, und abends noch Feldarbeit getan. Solange sie in der Weberei tätig war, hat sie viel an Magenschmerzen gelitten und sich mit dem Essen sehr in acht nehmen müssen. An Einzelheiten erinnert sie sich nicht mehr genau, doch habe sie jedesmal besonders starke Magenschmerzen nach Brustpulver bekommen, das sie wegen Verstopfung öfters genommen habe.

Margarete, die sich früh verheiratet hat, hatte bis zu ihrem 56. Jahr keine Magenschmerzen und bekam dann Blutbrechen, das von der medizinischen Klinik auf ein Magengeschwür bezogen wurde. Die röntgenologische Magenuntersuchung ergab bei beiden nichts Besonderes.

Paar 13. Bei Otto reichen Magenbeschwerden bis ins 7. oder 8. Lebensjahr zurück; sie äußern sich in Aufstoßen, Gefühl von Blähungen und Völle. Im Jahre 1917 und vor einigen Wochen habe er „Magenkrämpfe" gehabt. Er konnte lange Zeit keine schweren Speisen vertragen und hält auch jetzt noch immer Diät. Albert hat oft die gleichen Beschwerden, doch seien sie bei ihm wohl geringer. Die Einhaltung einer besonderen Diät war bei ihm nicht nötig. Bei beiden nähmen die Beschwerden bei Aufregungen zu. Wegen ihrer Beschwerden konsultierten sie vor 3 Jahren kurz nacheinander die Poliklinik. Otto war in der Magengegend auf leichten Druck sehr empfindlich. Das Röntgenbild des Magens war bei beiden normal.

Paar 20. Beide haben „einen schwachen Magen", was „ein Erbstück aus der Familie des Vaters" sei. Schwere Speisen könnten sie nicht vertragen, besonders kein neugebackenes Brot und keinen Kuchen. Röntgenologisch zeigen beide eine ganz auffällig große Magenblase.

Paar 28. Gustav ist als Zwölfjähriger einmal mit der Magengegend auf eine gespannte Kette gefallen und hat danach mehrere Wochen wegen „Magenkrankheit" im Bett gelegen. Die Krankheit sei aber völlig ausgeheilt. Der Bruder Adolf hat keine Magenbeschwerden. Röntgenologisch ist der Magen bei Adolf normal; bei Gustav zeigte sich bei 2maliger Untersuchung das gleiche Bild, eine starke Verziehung des Pylorus und des unteren Teils der kleinen Kurvatur nach oben und links. Sie muß wohl auf Narbenbezüge bezogen werden, die vielleicht mit dem im jugendlichen Alter erlittenen Trauma zusammenhängen.

Von Paar 8 hat Margarete wohl sicher ein Geschwür gehabt, Anna mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit. Bei Paar 20 dürfte ein konstitutionell schwacher Magen vorliegen, wobei man es wohl vorläufig unentschieden lassen muß, ob die starke Luftansammlung im Magen irgend etwas mit den Beschwerden zu tun hat, bei Paar 13 möchten wir nervöse Magenbeschwerden annehmen.

Daß Magenbeschwerden, die unter mehr als 80 Zwillingen von 7 angegeben wurden, 6mal bei 3 Zwillingspaaren vorkommen und daß 1mal, wo sie nur der eine Partner hat, alles dafür spricht, daß sie durch ein grobes Trauma bedingt war, ist sicher sehr bemerkenswert und zeigt den Einfluß der Erbmasse auf ihre Entstehung recht eindringlich. Bei einem Paar wurden Ausheberungen des Magens gemacht, die ich mitteilen möchte, ohne daraus große Folgerungen zu ziehen. Paar 8 wurde $7^3/_4$ Stunden nach dem gleichen Mittagessen ausgehebert. Beide hatten einen klaren Magensaft, Anna 9 ccm mit 78 fr. HCl und 86 Ges. Acidität, Frieda 1,5 ccm mit etwa 60 fr. HCl und 70 Ger. Acidität (die kleine Menge erlaubte nicht eine sehr exakte Bestimmung).

Bei fast allen Zwillingen wurden Pausen der Magenkonturen nach Einnahme von Citobarium gemacht, wobei darauf geachtet wurde, daß das beleuchtete Feld die gleiche Lage zum Nabel einnahm. Es ergab sich im allgemeinen eine ganz außerordentliche Ähnlichkeit der Form

und der Größe. Wenn man jemandem die einzelnen Pausen ohne Bezeichnung vorlegen würde, so würde er in kurzer Zeit fast alle zueinander gehörigen Paare zusammenbringen.

Bei einigen zeigte das Magenbild sich anders als man von vornherein wohl erwartet hätte, aber bei beiden Zwillingen war es gleich. Bei Paar 2 handelt es sich um Stierhornmägen bei zwei 14jährigen, nicht besonders kräftigen Mädchen, bei Paar 34 um ausgesprochen ptotische Mägen, bei zwei 46jährigen ganz kräftigen Frauen. Bemerkenswert sind auch noch die Magenbilder von Paar 17, die bei beiden als ein kurzer Sack erschienen, was offenbar durch mangelnde Entfaltung des Pylorusteils bedingt war. Von Paar 4 zeigte Karl, der in $1^1/_2$ Jahren seinen Bruder bei besserer Ernährung um 6,5 cm überholt hatte, einen längeren Magen. Bei Paar 8 stand der untere Magenpol von Frau Sch., die einen starken Fettbauch hatte, um 2,8 cm höher als bei Anna K.

Recht häufig wurde angegeben, daß Zwillinge im Säuglingsalter gemeinsam Darmstörungen gehabt hätten. Ein Beweis für idiotypische Bedingtheit dieser Störungen ergibt sich daraus natürlich nicht, denn man wird zunächst immer annehmen müssen, daß sie durch gleiche äußere Schädigungen bedingt sind. Vielleicht besagt es aber etwas mehr, wenn von Paar 10 angegeben wird, daß bei beiden jedesmal mit dem Durchbruch der Zähne Durchfall aufgetreten sei.

Neigung zur Verstopfung war nur einem Zwillingspaar (20) gemeinsam. Mehrmals hatte sie nur eins von zwei Zwillingen. Von Paar 2 hat Marie einen normalen Stuhlgang; Martha hat, seitdem sie als Säugling einmal eine starke mit Einläufen behandelte Verstopfung gehabt hatte, immer wieder an Verstopfung gelitten. Eine Verstopfung, zu der von Paar 19 nur Julius neigt, wird von ihm auf seine sitzende Lebensweise als Schuhmacher bezogen, die sein Bruder als Pflästerer nicht hat; ebenso bezog von Paar 26 Marianne die nur bei ihr vorhandene Neigung zu Verstopfung auf den Mangel an Bewegung, den Theresia nicht habe. Von Paar 24 litt Elisabeth früher oft an sehr starker Verstopfung, die Helene nicht hatte, ohne daß dafür ein Grund in Verschiedenheiten der Lebensweise oder der Ernährung angegeben werden konnte.

Nach diesen Angaben scheint es so, als ob der Obstipation ein idiotypischer Faktor zugrunde liegen kann, daß bei seiner Entstehung aber auch andere äußere Einflüsse als Bewegungsmangel und Ernährungsart mitspielen können.

Zwei $6^1/_2$jährige Brüder (Paar 11) haben eine gleichgroße (kleinkirschgroße) Hernie 1 Finger breit oberhalb des Nabels.

Zwei 49jährige Brüder (Paar 37) haben eine gleiche über Männerfaustgroße Hernie in der Leistengegend, Gustav rechts, Adolf links. Sie ist bei beiden im Jahre 1914 entstanden. Als Ursache seines Leidens sieht Gustav eine Überstreckung beim Besteigen eines Baumes, Adolf den

Stoß einer Wagengabel gegen seinen Bauch an. Bei beiden sei der Bruch zunächst klein gewesen und allmählich gewachsen. Nach diesen Beobachtungen ist wohl an der Bedeutung der Erbmasse für die Entstehung der Hernien nicht zu zweifeln. Wenn vom Paar 28 der eine einen rechtsseitigen, der andere einen linksseitigen Leistenbruch hat, so muß das wohl nicht unbedingt auf einen verschiedenen Sitz der Bruchanlage bezogen werden. Man könnte auch meinen, daß die der Bruchanlage zugrunde liegende Bauchwandschwäche in beiden Leistengegenden in gleicher Weise vorhanden gewesen sei, daß der Zufall oder das auslösende Trauma bestimmte, auf welcher Seite der Bruch auftrat, und daß es dann beim einseitigen Bruch blieb, weil dieser als Ventil wirkend eine zu starke Erhöhung des Bauchinnendrucks verhinderte.

Harnblase und Genitale.

Gewöhnlich wurde angegeben, daß bei Zwillingen das Bettnässen zu gleicher Zeit aufgehört habe, bei beiden gelegentlich besonders früh, bei beiden gelegentlich besonders spät. So sei Paar 2 schon mit $^1/_2$ Jahr trocken gewesen, so sind andererseits das $2^3/_4$jährige weibliche Zwillingspaar 12 und das $5^1/_2$jährige weibliche Zwillingspaar 27 noch Bettnässer. Andererseits wurde auch die Enuresis öfters nur bei einem Zwilling beobachtet; von dem $14^1/_2$jährigen Paar 3 ist Peter zur normalen Zeit trocken geworden, Georg näßt sich dagegen noch etwa 1 mal im Monat ein; vom fast 9jährigen Paar 12 war Walter bis zum letzten Jahr Bettnässer, während Hans zu normaler Zeit mit Bettnässen aufhörte. Für die Enuresis ist also wohl vielfach ein idiotypischer Faktor verantwortlich.

Genitaluntersuchungen wurden nicht gemacht.

Nach dem Verhalten der Menses wurde öfters gefragt. Dabei wurde einige Male angegeben, daß die 1. Menstruation gleichzeitig erfolgt sei und öfters, daß zwischen der 1. Menstruation der beiden Zwillinge ein kürzerer oder längerer (bis zu 1 Jahr und mehr andauernder) Zwischenraum gelegen habe. Die kräftiger entwickelte Schwester bekam ihr Unwohlsein immer eher. Sehr deutlich konnte hervortreten, daß das eine Paar sehr früh, das andere Paar sehr spät zum erstenmal menstruiert. So hatte von Paar 33 Anna mit 12 und Marie mit $11^1/_2$ Jahren das erste Unwohlsein.

Tumoren.

Was das Carcinom anlangt, so ist vor allem das Paar 30 von Interesse.

Es handelt sich um 2 Schwestern, Frau Amtsgerichtsrat D. und Frl. v. B., die im September 1865 geboren sind und in der Nachbarschaft meines Elternhauses wohnten. An ihrer Eineiigkeit ist nach ihrer absoluten Ähnlichkeit nicht zu zweifeln. Frau D. hatte 3 Kinder und starb, nachdem sie von mehreren Ärzten (in Heide in Holstein auch operativ) behandelt war, im Jahre 1905 an Gebär-

mutterkrebs. Bei Frl. v. B. wurde 1905, nach freundlicher Mitteilung von Herrn Frauenarzt Dr. *Wehl* in Hannover, ein rechtsseitiges gänseeigroßes Ovarialcystom und ein gestieltes Myom der rechten Uteruskante entfernt; 1908 wurden bei einer Relaparatomie reichliche Verwachsungen des Netzes und der Därme und der „ganze Uterus myomatös degeneriert ohne Anzeichen bösartiger Entartung" gefunden und die supravaginale Amputation gemacht. 1912 kam die Pat. wieder mit einem Tumor der Lebergegend in Behandlung, an dem sie bald danach starb. Bei der Autopsie erwies sich die ganze Leber mit großen Carcinomknoten durchsetzt, während sich an anderen Organen kein Carcinom fand.

Sicher sind also beide Zwillinge an Carcinom gestorben. Da aber ein primäres Lebercarcinom sehr selten ist und der einige Jahre vorher exstirpierte Uterus zwar makroskopisch „ohne Anzeichen bösartiger Entartung" war, aber nicht mikroskopiert wurde, so wird man den starken Verdacht hegen dürfen, daß vielleicht doch in ihm eine beginnende carcinomatöse Degeneration war, und daß also auch der ursprüngliche Sitz des Leidens bei beiden der gleiche war.

Jedenfalls spricht unsere Beobachtung für den Einfluß der Erbmasse auf die Entstehung des Carcinoms, wenn man auch aus dem einen Fall nicht zu weit gehende Schlüsse wird ziehen dürfen.

Von Paar 34 hat Frau Schw. vor einigen Jahren ein Hautcarcinom an der Stirn gehabt, das in der hiesigen chirurg. Klinik röntgenologisch mit völligem Erfolg behandelt worden ist, während die Schwester, Frau Kl. nichts davon hat. Aus der Hautbeschaffenheit des Gesichts der Frau Schw., der stärkeren Bräunung und Härte und aus den Angaben der Schwestern geht hervor, daß Frau Schw. sich, was ja offenbar sehr wesentlich die Entstehung des Hautkrebses begünstigt, im Gegensatz zu ihrer Schwester lange und stark der Sonne ausgesetzt hat.

Über Myome liegen nur 2 Angaben vor. Von Paar 30 ist, wie eben erwähnt, bei Frl. v. B. ein sicheres Myom vorhanden gewesen, während von Frau D. darüber nichts bekannt ist. Hier könnte man in der Kinderlosigkeit der Erkrankten eine Ursache für das Myom sehen.

Von Paar 8 mußte sich Frau Sch. wegen starker Gebärmutterblutungen mit 46 Jahren einer Myomoperation unterziehen, während Anna K. immer nur sehr schwache Menstruationsblutungen hatte. Beide hatten einmal geboren. Frau Sch. war gut genährt und hatte es in ihrem kinderlos gewordenen Haushalt bequem, Anna hatte schwerste Arbeit zu tun und war mager.

Haare und Haut.

Die Ähnlichkeit der Haare war bei den Zwillingen stets eine ganz besonders große. Das bezieht sich auf die Farbe, den Ansatz, die Länge der Haare, und zwar der des Kopfes und des übrigen Körpers. Die Farbe der Kopfhaare, auf die natürlicherweise am meisten geachtet wurde, war in der Tat so, daß eine Unterscheidung gewöhnlich nicht

möglich war. Auch die verschiedenen Farbnuancen, die vielfach an verschiedenen Teilen des Kopfes zu beobachten sind, waren beiden gemeinsam. Die Art der Ergrauung zeigte eine außerordentliche Übereinstimmung, meist waren dieselben Strähnen ergraut. Den gleichen Ansatz zeigten die Kopfhaare (s. die Photographien vorn) aber auch die Haare des Gesichts (Brauen, evtl. Bart) und des Körpers. Die Körperbehaarung zeigt beim Erwachsenen ja die größten Unterschiede. Einmal sind vor allem die Extremitäten behaart, ein andermal der Stamm, einmal mehr der Bauch, ein andermal die Brust oder der Rücken. Auch an diesen Teilen variiert der Haaransatz gewöhnlich außerordentlich. Relativ umschriebene Stellen — sagen wir z. B. über den unteren Teil der Scapula — zeigen im Gegensatz zur nahen Umgebung starke Behaarung. In allen diesen Einzelheiten entsprechen sich nun eineiige Zwillinge aufs stärkste, und zwar so konstant, daß ich in Zweifelsfällen eine stärkere Ungleichheit der Behaarung als Gegengrund gegen Eineiigkeit gelten lassen würde. Die Länge der Haare resp. die Wachstumstendenz ließ sich vor allem an jüngeren Mädchen erkennen, deren Zopflänge sich immer genau entsprach; sie zeigte sich bei Männern auch am Bart.

Die wenigen Abweichungen von dem Gesagten lasse ich folgen mit gleichzeitiger Angabe der möglichen Ursachen. Von Paar 8, die beide brünette Haare mit auffällig geringer Ergrauung zeigen, hat A. ein entschieden helleres Haar. Sie hat sich seit frühester Jugend viel mehr der Sonne ausgesetzt als M. Von Paar 34 war die viel im Freien arbeitende Frau Schn. bei gleicher Haarfarbe weniger stark ergraut. Bei Paar 19 waren die Schnurrbarthaare des viel im Freien arbeitenden Pflästerers Wilhelm weniger grau als die von Julius.

Von Paar 20 ist Maria stärker ergraut als Martha, ohne daß über die Ursache etwas zu sagen wäre. Von Paar 16 (Abb. VI) hat Johannes vorn auf dem Scheitel etwas schlechteren Haarwuchs als Martin, welchen Unterschied er auf das jahrelange Tragen des Stahlhelms während des Krieges bezieht. Von Paar 29 hat Wilhelm, der oft mit offener Brust im Freien gearbeitet hat, eine etwas stärkere Brustbehaarung als Julius. Bei einem Paar (3) wurden je zwei Haarwirbel gefunden, die genau spiegelbildlich angeordnet waren. Einer war bei beiden an typischer Stelle, der 2. bei Peter nach oben und rechts, bei Georg nach oben und links. Auch wenn ein Haarwirbel da war, wurde gelegentlich beobachtet, daß er bei einem Zwilling von der Mittellinie sich so weit nach rechts entfernte, wie beim anderen nach links.

Die Haut zeigte in ihrem Kolorit die allergrößte Ähnlichkeit. Das gilt natürlich nicht für die offenen Teile (Gesicht und Hände), wenn sie in verschiedenem Maße der Sonne ausgesetzt waren (die stärker bestrahlte Haut war natürlich brauner, sie war weniger succulent und bei

älteren Leuten faltiger), wohl aber durchaus für die bedeckten Teile. Der Pigmentreichtum und die Verteilung und die Art der Durchblutung entsprachen sich sehr weitgehend. Cutis marmorata war mehrmals bei beiden in gleicher Intensität und Ausdehnung vorhanden. Ebenso wars mit der Durchblutung der distalen Teile der Extrmitäten, der Neigung zu Schwellung und blauer Verfärbung von Händen und Füßen und zum Handschweiß.

Über Vasomotorismus siehe vorn beim Gefäßsystem.

Nur einmal (Paar 3) war die Körperhaut bei dem einen (Peter) ein wenig bräunlicher.

Bei 6 Paaren fanden sich Sommersprossen (Paar 13, 14, 18, 21, 39 und 42), deren Stärke und Verbreitung bei den einzelnen Paaren sich fast völlig entsprach.

Neigung zu Nackenfurunkeln wurde von Paar 16 angegeben. Bei beiden ist die Nackenhaut am Haaransatz in über Handtellergröße verdickt, hat reichlich Comedonen und zeigt eine große Anzahl von Narben. Ebenso ist bei Paar 35 die Haut an der Nackengrenze infiltriert als Folge zahlreicher vorausgegangener Furunkel.

Zahlreiche Comedonen und Acneknoten im Gesicht und besonders an der Stirn zeigte das Paar 15 ($16^3/_4$jährige Brüder).

Paar 36 leidet an Psoriasis. Louis ist stärker befallen, er hat psoriatische Efflorescenzen an beiden Ellbögen, an der Streckseite des rechten Oberarms, sowie an beiden Knien. Karl hat eine typische Efflorescenz am rechten Knie und eine uncharakteristische Verfärbung des rechten Ellbogens, wo früher ein „Ausschlag wie am Knie" gewesen sei. Zwei 5jährige Zwillinge (Paar 39) zeigten einen Ausschlag, der von Herrn Prof. *Linser* als Strophulus diagnostiziert wurde.

Eine Keratosis pilaris (an der Streckseite der Oberarme) zeigte sich stets bei beiden, in sehr ausgesprochener Form war sie einmal (Paar 11) vorhanden.

Eine starke Seborrhöe der behaarten Kopfhaut zeigte Paar 26 Beide hatten zwischen den Schulterblättern ein seborrhoisches Ekzem, Marianne etwas stärker als Theresia. Mehrere gelbe Wärzchen auf dem Rücken fanden sich bei Paar 16.

Ein leicht schuppendes oberflächliches Ekzem im Gesicht, vor allem um den Mund herum, fand sich bei mehreren Zwillingen. Von Paar 29 hatte es allerdings nur der eine (Kurt), und zwar in wenig ausgesprochener Weise.

Eine eigentliche Urticaria haben wir nicht beobachtet. Doch wurde von Paar 6 angegeben, daß Gotthilf im Winter zuweilen „Blattern" bekäme, die wie „Brennesselblattern" aussähen, was Wilhelm nicht habe, und von Paar 19, daß der Schuhmacher Julius Neigung zu Nesselsucht habe, die sich vor allem in der Gegend der Lendenwirbelsäule

und in der Bauchgegend lokalisiere, während der Pflästerer Wilhelm davon frei sei. Daraus, und aus der vorn erwähnten Beobachtung, daß von Paar 11 nur Emma eine Urticaria factita hatte, dürfen wir den Schluß ziehen, daß für die Urticaria äußere Einflüsse eine wichtige Rolle spielen.

Große Naevi wurden 4 mal beobachtet, immer bei einem Zwilling. Von Paar 27 hat Rosa am linken Oberschenkel $^1/_2$ cm unter der Analfalte einen bräunlichen erhabenen mit Härchen bestandenen $1^1/_2$ cm langen und 0,6 cm breiten Naevus. Von Paar 35 hatte Eugen in der hinteren Axillarlinie, in der Höhe der untersten Rippe, einen bräunlichen über die Haut sich erhebenden Naevus von 3,5 cm Länge und 1,2 cm Breite.

Von Paar 26 hat Theresia links seitlich vom 9.—11. proc. spinosus ein etwa handtellergroßes nicht erhabenes Muttermal. Von Paar 33 hatte Anna am rechten Oberarm vorn dicht oberhalb des Achselspaltes in einem ca. fünfmarkstückgroßen Bezirk eine Reihe kleiner Venektasien, die bei Marie fehlen.

Kleine Naevi, wie sie sich wohl bei allen Menschen finden, waren bei Zwillingen nie an entsprechenden Stellen zu finden, immerhin war öfters zu beobachten, daß manche Zwillingspaare ihrer viele, manche wenige hatten. So ists von Paar 5 angegeben, daß bei beiden viele an den Armen sitzen, von Paar 6, daß sie bei beiden am ganzen Körper sehr zahlreich seien.

Es scheint also das Vorkommen der einzelnen Naevi in ihrer individuellen Gestaltung und Lokalisation nicht in der Erbmasse angelegt, sondern von äußeren, wohl entwickelungsmechanischen, Einflüssen abhängig zu sein. Immerhin spricht das gehäufte Vorkommen bei manchen Zwillingen dafür, daß auch die Erbmasse von einem gewissen Einfluß auf die Entstehung der Naevi ist.

Einen sehr eigentümlichen Befund bot Paar 36. Die beiden 58jährigen Brüder hatten vorn auf der Brust vom obern Rand des Sternums bis zur Mitte des Corpus und seitlich über das Sternum herausreichend in einem ca. zwei Handtellergroßen beinahe quadratischen Bezirke mit fast linealscharfen Rändern sehr reichliche Erweiterungen der kleinen Gefäße.

Paar 35 hat accessorische Mamillen, die in der dafür typischen Linie — aber an ungleichen Stellen — liegen. Bei Karl befindet sich die eine 15 cm unterhalb der rechten Mamille, die andere links $10^1/_2$ cm unter der Mamille, beide nur schwach entwickelt und von einem Kranz schwarzer Haare umgeben. Bei Eugen liegt die rechte $5^1/_2$ cm unter der Mamille, sie ist recht gut entwickelt, links ist $14^1/_2$ cm unterhalb der Mamille ein kleiner Kranz schwarzer Haare vorhanden, wie er die andern Mamillen umgibt, aber keine Mamillenbildung.

Über Untersuchungen der Haut bei eineiigen Zwillingen speziell über das Vorkommen von Naevi bestehen besonders eingehende Untersuchungen von *Siemens* (Die Zwillingspathologie, Springers Verlag 1924), auf die hier hingewiesen sei.

Infektionskrankheiten.

Alle Infektionskrankheiten aufzuzählen, die bei unseren Zwillingen vorkamen, erübrigt sich. Wenn gemeinsam Keuchhusten, Varicellen, Masern, Scharlach oder Diphtherie beobachtet wurden, so besagt das natürlich nicht, daß für ihre Entstehung idiotypische Einflüsse anzuschuldigen sind. Es darf aber erwähnt werden, daß der Verlauf dieser Krankheiten zwar häufig, aber nicht in allen Fällen ähnlich war. Da der Kräfte- und Ernährungszustand nicht selten recht verschieden sind, ist das letztere nicht weiter wunderbar.

Gesichtsrose hat von Paar 7 nur Marie und von Paar 8 nur Anna gehabt, dagegen haben die Zwillinge des Paars 26 es beide gehabt; Marianne hatte es mit 25, 27 und 29 Jahren, Theresia mit $27^1/_2$ Jahren. Da zwischen der Erkrankung der beiden $^1/_2$ Jahr lag, wird man eine gegenseitige Infektion kaum annehmen können und idiotypische Einflüsse um so eher anerkennen, als bei beiden die Erkrankungen jedesmal an derselben Stelle (an der rechten Oberlippe dicht unter der Nase) ihren Ursprung nahm.

4 mal wurde ein abgelaufener Gelenkrheumatismus angegeben, immer nur von einem Zwilling (der Paare 6, 13, 14, 24).

Auch die Neigung zu stärkeren rheumatischen Schmerzen — es sei erlaubt, das hier zu erwähnen — war nie beiden Zwillingen gemeinsam. Von Paar 16 leidet nur Martin („infolge Kriegsstrapazen") und von Paar 36 nur Karl daran (ohne daß dafür ein besonderer Grund angegeben werden könnte).

Knochensystem.

Es soll hier nichts über die morphologischen Eigentümlichkeiten des Knochensystems gesagt werden, so weit es anthropometrisch bestimmt werden kann. — Das wird zusammenhängend in der erwähnten Arbeit von Freiherr *v. Verschuer* geschehen, sondern es sollen hier die eigentlichen Knochenerkrankungen und die Haltungsanomalien besprochen werden.

Mehrmals wurde notiert (bei Paar 1, 2, 6, 38), daß beide Paare eine ausgesprochene Lordose der Lendenwirbelsäule hätten, bei Paar 2 und 6 aber bemerkt, daß sie bei den Muskelschwächeren (Marie und Gotthilf) etwas stärker ausgeprägt seien.

Paar 20 hat eine das physiologische Maß übersteigende Kyphose der Brustwirbelsäule in ganz gleicher Ausbildung.

X-Beine fanden sich vor allem bei den jüngeren Paaren häufig, immer bei Partnern des gleichen Zwillingspaars und hier in gleicher Stärke (Paar 3, 12, 23, 25, 27, 29, 33, 35). Von Paar 18 hatte es der stärkere, muskelkräftigere und schwerere Robert in geringerem Grade als Anton.

O-Beine hatten Paar 13, 15, 28, 32 in der gleichen Stärke, Paar 13 sehr ausgesprochen, die übrigen Paare in schwächerem Ausmaß. Von Paar 21 hatte nur Theresia leichte O-Beine, was durch eine schwächere Körperentwicklung erklärt werden könnte.

Ausgesprochene Plattfüße waren in unserem Material nicht vorhanden. Wenn sich ein flaches Fußgewölbe fand, so war es immer beiden Zwillingen gemeinsam. (Paar 6, 12, 16, 22, 32). Bei 2 Paaren wurden Abdrücke der Füße gemacht, die sich auch in Kleinigkeiten außerordentlich ähnlich waren.

Einmal wurde ein Hohlfuß gefunden, und zwar nur bei einem von 2 Zwillingen. Von Paar 2 gibt Martha an, daß sie seit ca. 1 Jahr über Stechen in der linken Sohle zu klagen habe und daß der linke Fuß breiter geworden sei. Der linke Fuß ist ein leichter pes excavatus. Beim Versuch des Ausgleiches tritt Spannung der Plantarfascie auf. Der linke Fuß ist 1 cm kürzer als der rechte. Im Fußabdruck fehlt der Mittelfußabdruck; zwischen Fersen- und Ballenabdruck ist ein Zwischenraum von über 4 cm. Rechts besteht ein leichter pes valgus, aber kein Planus. Bei Marie ist beiderseits ein Pes valgus vorhanden, kein Plattfuß, kein Hohlfuß. Bei beiden fehlt eine Spina bifida.

Veränderungen an der Hüfte fanden sich bei Paar 26. Bei Theresia fiel bei der Untersuchung auf, daß das linke Bein etwas verkürzt war und auf ausdrückliches Befragen gab sie erst jetzt an, daß sie schon seit frühester Jugend nach Anstrengungen Schmerzen in der linken Hüfte bekomme, was sie aber nicht an der Arbeit und an gelegentlichen weiten Märschen hindert, Marianne hat solche Beschwerden nie gehabt. Bei Theresia ist die rechte Hüfte normal. Im linken Hüftgelenk ist Flexion und Innenrotation etwas, die Abduktion stark eingeschränkt. Der linke Oberschenkel ist um 3 cm verkürzt. Röntgenologisch zeigt sich eine Coxa vara hohen Grades. Bei Marianne ist Flexion und Innenrotation beiderseits etwas beschränkt, und Abduktionsbewegungen sind nur in ganz kleinem Ausmaß möglich. Röntgenologisch sind beiderseits Coxae varae hohen Grades vorhanden, auf beiden Seiten gleich. Eine Längendifferenz der Beine fehlt wegen der Doppelseitigkeit des Leidens.

Arthritische Veränderungen an den Händen waren bei Paar 8 festzustellen. Es fanden sich deutliche Bewegungsbeschränkungen an den Gelenken des 5. Fingers links und des 4. und 5. Fingers rechts bei beiden, während die Daumen in ihren Grundgelenken eher überstreckbar waren. Sämtliche Fingergelenke sind verdickt, bei Margarete die zwischen

Mittel- und Endphalangen etwas weniger stark als bei Anna. Die subjektiven Beschwerden sind gering. Es sei daran erinnert, daß die etwas schwerer erkrankte Margarete ein Lebensalter hindurch schwere körperliche Arbeit in der Fabrik und im Freien getan hatte, während Anna in einem bequemen städtischen Haushalt gelebt hat.

Reste von Rachitis zeigten 2 Paare in ausgesprochener Weise. Paar 27 hat die gleiche Abflachung der unteren Thoraxpartie, Paar 34 hat einen beiderseitigen Rosenkranz, und zwar war er bei beiden ganz gleich, auf der linken Seite stärker als auf der rechten.

Idiotypisch sind danach die Haltungsanomalien der Wirbelsäule, wobei aber auch paratypische Faktoren (Muskelentwicklung) mitspielen. Im wesentlichen idiotypisch scheinen X- und O-Beine, Plattfüße und die Coxa vara zu sein. Das Befallensein nur der einen Hüfte bei dem einen und beiden bei dem andern Zwilling, macht es wahrscheinlich, daß auch äußere Einflüsse bei ihrer Ausbildung mitspielen. Der Hohlfuß scheint nach einer Beobachtung paratypisch zu sein.

Die Altersarthritis ist idiotypisch. Bei dem schwer und oft in der Kälte arbeitenden Zwillinge sind nur wenig stärkere Veränderungen festzustellen.

Bei dem Krankheitsbild der Rachitis spielen idiotypische Einflüsse mit; damit soll nicht geleugnet werden, daß ihre Hauptursache äußere Schädigungen seien, sondern daß die Art und der Sitz der Erkrankungen von idiotypischen Einflüssen stark abhängig sei.

Eine kurze Bemerkung sei hier über den Gebrauch der oberen Extremitäten angefügt. Die Schrift der eineiigen Zwillinge ist oft so ähnlich, daß mir, der ich allerdings keine graphologischen Kenntnisse habe, ein Unterschied nicht erkennbar war.

Der Siemensche Vortrag auf dem Vererbungskongreß veranlaßte uns eine Reihe von Zwillingen danach zu fragen, ob sie rechts- oder linkshändig seien. Von 18 Paaren wurde 10 mal angegeben, daß beide rechtshändig einmal, daß beide linkshändig, und 7 mal, daß einer rechtshändig und der andere linkshändig seien. Von diesen 7 waren 3 ganz ausgesprochene Linkshänder und die übrigen 4 auch im Gebrauch der rechten Hand geschickt (beidhändig). Wir müssen also den Befund von *Siemens*, daß häufig unter eineiigen Zwillingen der eine rechts- und der andere linkshändig sei, durchaus bestätigen; ja, es scheint uns sogar so, als ob das Vorkommen der Linkshändigkeit bei einem eineiigen Zwilling häufiger sei, als man nach der allgemeinen Häufigkeit der Linkshändigkeit erwarten sollte. (Unter 171 beliebigen Personen, die die Poliklinik aufsuchten, wurde uns nur von 16 Linkshändigkeit angegeben). Man könnte danach vielleicht vermuten, daß in der Eineiigkeit ein Grund zur Verschiedenhändigkeit liegen könnte. Eine Erklärung dafür vermögen wir allerdings nicht dafür zu geben.

Es darf aber bemerkt werden, daß auch sonst sich gewisse Erscheinungen an den Zwillingen, wenn ich so sagen darf, spiegelbildlich verhielten. Es ist das von Haarwirbeln bereits gesagt; es darf da auf Veränderungen der Zähne hingewiesen werden; ich erwähne endlich als Beispiel eine eigentümlich kantige Form des Ohrläppchens, die von Paar 15 Karl links, Eugen rechts hatte.

Gebiß.

Über das Gebiß bei eineiigen Zwillingen habe ich bereits außer auf dem Vererbungskongreß 1923 kurz in der Deutsch. Monatsschr. f. Zahnheilkunde (1924, S. 89) berichtet. Unter anderem glaubte ich feststellen zu müssen, daß auch bei der Entstehung der Caries idiotypische Einflüsse mitspielten. *Siemens* und *Hunold* (Arch. f. Dermatol. u. Syphilis 1924) sind zu andern Ergebnissen gekommen. Ich habe nun Herrn Privatdozent Dr. *Praeger* vom Zahnärztlichen Institut gebeten, eine fachärztliche Untersuchung bei einer Reihe von Paaren vorzunehmen. Er hat im ganzen 24 Paare untersucht, von denen 16 Gebisse mit vollendeter 2. Dentition hatten, 6 im Zahnwechsel und 2 vor dem Zahnwechsel waren. Das Ergebnis ist das folgende:

Was zunächst die Entwicklung anlangt, so waren die Weisheitszähne 2 mal bei beiden Zwillingen vorhanden, 6 mal nicht, 1 mal war je ein Weisheitszahn im selben Kiefer, aber nicht auf der entsprechenden Seite vorhanden. Ausgesprochene Verschiedenheiten in der Entwicklung des Weisheitszahns zeigten sich bei 3 Paaren, geringe und nach beiden Richtungen nicht zu verwertende bei 4 Zwillingen. Was das Kindergebiß im Zahnwechsel anlangt, so war nur bei einem 5jährigen Paar völlige Übereinstimmung, 3 Paare hatten kleine, 2 Paare größere Abweichungen. Die größeren Abweichungen zeigten sich darin, daß nur bei einem Zwilling eines Paars auffällig früher Durchbruch zweier Prämolaren und daß nur bei einem Zwilling eines andern ein besonders später Durchbruch eines Schneidezahns festzustellen war; andererseits hatten beide Zwillinge des Paars 29 eine auffällige Verfrühung aller Prämolaren.

Die Formen (Höckerbildungen) auch der Weisheitszähne stimmten in sehr auffälliger Weise stets überein, ebenso die Wurzeln, wie an einigen Fällen röntgenologisch festgestellt wurde.

Was die Zahncaries anlangt, so lassen sich die Paare einteilen in solche, bei denen sich die Caries ganz entspricht oder sehr ähnlich ist (18 Paare) und in solche, bei denen wesentliche Unterschiede bestehen (6 Paare). Diese letzteren sollen besonders aufgezählt werden, der zuerst genannte Zwilling ist dabei der mit der stärkeren Caries; in Klammern ist die mögliche Ursache der Verschiedenheit angegeben.

Paar 20. Martha (9 Kinder); Marie (kinderlos).

Paar 26. Marianne (Neigung zu Obstipation, als Hausnäherin in fremden Häusern mehr Süßigkeiten genommen); Theresia (normale Verdauung).

Paar 33. Anna und Marie (keine Ursache der Verschiedenheit anzugeben).

Paar 32. Oskar ($3^1/_2$ Jahr im Feld Frontdienst getan); Max (kurze Zeit in der Etappe und Heimat).

Paar 34. Lina (in vorwiegend landwirtschaftlicher Arbeit tätig gewesen); Anna (vorwiegend hauswirtschaftlich und in städtischen Verhältnissen tätig).

Paar 12. Walter (bei der Geburt und später der Schwächere und bis zum 7. Jahre Bettnässer); Hans (kräftiger; kein Bettnässer;

Die 24 Paare hatten im ganzen 297 Zähne mit Caries, so daß also im Durchschnkitt der einzelne Zwilling etwa 6 cariöse Zähne hatte. Fehlende Zähne, von denen anzunehmen war, daß sie durch Caries zerstört worden sind, sind in diese Zahl mit einbegriffen.

Auf 100 Beobachtungen bezogen, sah man 43 mal, daß analoge Zähne des gleichen Kiefers sowohl rechts wie links, 4 mal, daß analoge Zähne, auf einer, und zwar auf derselben Seite 3 mal, daß analoge Zähne auf den verschiedenen Seiten des gleichen Kiefers carciös waren, 17 mal, daß analoge Zähne auf der gleichen Seite desselben Kiefers, krank waren, während der entsprechende auf der andern Kiefernseite nur bei einem Zwilling befallen war, 33 mal handelte es sich um einen Zahn, der nur bei einem cariös war.

Wenn man die vorher erwähnten 6 Paare mit stärkeren Abweichungen bezüglich der Caries ausnimmt, so verschieben sich die Zahlen. Statt 43% erhält man 51%, statt 4% 5%, statt 3% 5%, statt 17% 12% und statt 33% 27%.

Aus den letztgenannten Zahlen (33% und 27%) ist nun noch nicht auf die Zahl der aus paratypischen Ursachen erkrankten Zähne zu schließen, da anzunehmen ist, daß, da wo nur bei einem Zwilling ein Zahn krank ist, der entsprechende beim andern Zwilling in manchen Fällen noch erkranken wird. Hinzu kommt, daß öfters Unterschiede dadurch zu erklären sind, daß durch zahnärztliche Behandlung (Extraktion oder Füllung benachbarter Zähne) nur bei einem Zwilling die Erkrankung eines Zahnes verhindert wurde. Daß analoge Zähne auf verschiedenen Seiten des gleichen Kiefers erkrankt waren, kam nach Dr. *Praegers* Ansicht bei Zwillingen viel häufiger vor, als man nach der allgemeinen Wahrscheinlichkeit hätte erwarten sollen. Fast noch mehr, als aus dieser Zusammenstellung, geht aus der Betrachtung einzelner Gebisse hervor, daß idiotypische Faktoren bei der Entstehung der Caries einen starken Einfluß ausüben (s. *Weitz*, Deutsch. Monatsschr. f. Zahnheilk. 1924). Wenn man z. B. sieht, daß bei zwei 20jährigen Zwillingsschwestern

ganz die identischen Zähne, bei jeder 4, erkrankt sind, und wenn man hört, daß bei ihnen der gleiche Zahn zugleich extrahiert werden mußte, so wird niemand an der Wirksamkeit idiotypischer Einflüsse für die Entstehung der Caries zweifeln können.

Die einzelnen Zähne verhielten sich übrigens verschieden, ein gemeinsames Vorkommen der Caries wurde bei den Molaren (und speziell bei dem 1. Molaris) besonders häufig gesehen und relativ selten bei den unteren Frontzähnen, so daß also die Caries bei diesen weniger häufig als bei jenen idiotypisch zu sein scheint.

Auch die längst bekannte Erfahrung, daß gewöhnlich die einander entsprechenden Zähne auf verschiedenen Seiten des gleichen Kiefers cariös werden, spricht für idiotypische Bedingtheit des Leidens. Wie eineiige Zwillinge die gleiche Erbmasse haben, so hat bei jedem Individuum die rechte und linke Körperhälfte im ganzen die gleiche Erbmasse, und wenn deshalb idiotypische Ursachen bei der Erkrankung irgendeines Zahnes der einen Seite mitspielen, so wird, da dieselben Ursachen auch auf den analogen Zahn der anderen Seite wirken, auch dieser häufig erkranken.

Was die Stellungsanomalien anlangt, so ist als Regel anzusehen, daß der Bißtypus bei den Zwillingen der gleiche ist, daß aber innerhalb des Typus Abweichungen häufig sind.

Paar 18: Progenie bei beiden, bei Anton offener Biß der Prämolaren und 1. Molaren; bei Robert stoßen rechts die Höcker der Unterkieferzähne auf die Höcker (statt Zwischenräume) der Oberkieferzähne auf. Paar 2: Alle 4 Eckzähne brechen oberhalb ihres normalen Platzes außerhalb des Zahnbogens durch. Bei Martha sind links die oberen Backenzähne um 1 Prämolarbreite, rechts um $^1/_2$ Prämolarbreite; bei Maria auf beiden Seiten um 1 Prämolarbreite nach vorn in der Kurve des Zahnbogens verschoben. Paar 14: Bei Adele ist der Scherenbiß flacher als bei Alide. Paar 24: Beide Scherenbiß, bei Helene stehen unterer linker Eckzahn und der benachbarte Schneidezahn außerhalb des Zahnbogens. Paar 36: Karl, Scherenbiß; Louis, Zangenbiß. Die Verschiedenheit beruht wahrscheinlich auf im 11. Jahr durch Schuß verursachte Defekte der Gebißfront bei Louis. Paar 34: Bei Lina normaler Biß, bei Anna starke Prodentie. Sehr wahrscheinlich ist diese durch traumatische Lockerung aller Zähne im Kindesalter und durch Einheilung in der jetzigen Lage bedingt. Paar 35: Progenie bei beiden, doch steht der rechte mittlere Schneidezahn bei Karl und derselbe und der linke mittlere Schneidezahn bei Eugen normal. Paar 21: Bei Therese beißen alle oberen Frontzähne hinter die unteren; bei Maria nur der obere rechte mittlere und äußere Schneidezahn. Paar 29: Normaler Biß; nur bei Erwin steht der rechte obere äußere Schneidezahn innerhalb des Zahnbogens.

Über das Vorkommen von Alveolarpyorrhöe liegen nur Beobachtungen an 2 Paaren vor. Die 58jährigen Bauern K. (Paar 28) geben an, daß sie sich die fehlenden Zähne bereits vor mehreren Jahren mühelos aus dem Kiefer genommen hätten. Bei Paar 36 ist starke Abkauung festzustellen, es besteht Gingivitis, bei Karl besonders an den unteren Frontzähnen, mit starkem Belag, bei Louis mehr an den oberen Zähnen.

Bei Karl ist am rechten oderen Eckzahn Zahnfleisch und Alveole völlig zurückgegangen, die Wurzel liegt bloß, der Zahn wackelt. Der 2. linke obere Molaris bei Karl und der linke odere mittlere Schneidezahn bei Louis seien auf dieselbe Weise verloren gegangen; die Patienten haben die Zähne selbst herausgenommen.

Zahnstein fand sich bei Paar 19, und zwar in recht starker Weise an den unteren Frontzähnen. Auch Paar 24 hatte schwarzen Zahnstein, Helene im stärkerem Ausmaß als die Schwester.

Ein Trema, eine Lücke zwischen den oberen mittleren Schneidezähnen wurde 2 mal bei beiden Zwillingen, 1 mal nur bei einem Zwilling gesehen.

Nach den Befunden ist die Entwicklung der Zähne von idiotypischen und paratypischen Einflüssen abhängig. Die Form der Zähne scheint fast allein von der Erbmasse abzuhängen, die Zahnstellung in hohem Maße. Die Caries ist zu einem guten Teil idiotypisch. Es liegt das sicher zum Teil daran, daß die gleiche Form und Stellung der Zähne der beiden Zwillinge die gleichen Retentionsstellen für Speisereste und Bakterienhaufen bedingen. Bei Alveolarpyorrhöe spielen noch Beobachtungen an 2 Paaren idiotypische Einflüsse wohl sicher eine Rolle, ebenso bei der Bildung von Zahnstein.

Beim Überblick über die Ergebnisse am Schluß der Arbeit wird man zugeben müssen, daß sie manch Interessantes zur Frage der idiotypischen oder paratypischen Bedingtheit eine Reihe von normalen und krankhaften Eigenschaften enthalten. In manchen Dingen hätten wir ein sichereres Urteil abgeben können, wenn wir ein größeres Material hätten untersuchen können. Aber das Material, das von Tübingen aus erreichbar ist, ist durch unsere Untersuchungen schon stark erschöpft und es ist zweifelhaft, ob wir es noch sehr vergrößern können. Gleiche Untersuchungen an anderen Orten sollten die bisherigen Untersuchungsergebnisse zu befestigen und erweitern trachten. Vielleicht gibt die Arbeit dem einen oder anderen die Anregung zu solchen Untersuchungen.

Die Zahl der roten Blutkörperchen als Funktion der Menge der basischen Valenzen des Plasmas bei Schilddrüsenfunktionsstörungen.

Von
Dr. E. Földes, Budapest.

(Eingegangen am 20. Juli 1924.)

Ich beobachtete, daß es acidotische Diabetiker gibt, die auf Zufuhr von einer gewissen Menge von Natrium bicarb. regelmäßig mit einer Zunahme, auf Einstellung der Sodazufuhr dagegen mit einer Abnahme der Zahl der gesamten roten Blutkörperchen (Z_a) reagieren[1, 2]). Aus diesen Beobachtungen und aus gewissen Überlegungen konnte dann der Schluß gezogen werden, daß die Zahl sämtlicher roten Blutkörperchen eine Funktion der Menge und der Stärke der basischen Valenzen des Plasmas ist[2]). Nimmt daher die Menge oder die Stärke der basischen Valenzen des Plasmas zu, so nimmt auch Z_a zu, nimmt die Menge oder die Stärke der basischen Valenzen ab, so nimmt auch Z_a ab.

Da bot sich zunächst die Aufgabe, die erwähnte Gesetzmäßigkeit auf ihre Gültigkeit auch unter anderen Umständen, nicht nur bei acidotischen Diabetikern, zu prüfen. Es bedurfte deshalb solcher Fälle, die mit pathologischen Änderungen der Menge oder der Stärke der basischen Valenzen des Plasmas einhergehen. Auf Grund von einem Befund, der soeben kurz erwähnt werden soll, wählte ich zum dargelegten Zwecke als die geeignetsten die *Hyper-* bzw. die *Hypothyreosen.* Ich fand nämlich, daß die Mehrzahl der Hyperthyreosen eine Abnahme, sämtliche beobachtete Hypothyreosen aber eine Zunahme des durchschnittlichen Volums der roten Blutkörperchen (DV) aufweisen[3]), und ich deutete dieses Verhalten so, daß die aktuelle Reaktion des Plasmas bei mit einem unternormalen DV einhergehenden Hyperthyreosen gegen die alkalische, bei mit einem übernormalen DV einhergehenden Hypothyreosen aber gegen die saure Richtung verschoben ist*). Diese Änderungen der aktuellen Plasmareaktion führte ich weiterhin darauf zurück[3]), daß Schilddrüsenfunktionsstörungen mit Änderungen des Eiweißstoffwechsels

*) Bei einer alkalischeren aktuellen Plasmareaktion muß, wie *Hasselbalch*[4]) ausführte, eine große Erregbarkeit, bei einer sauereren aktuellen Plasmareaktion eine geringe Erregbarkeit des Atemzentrums bestehen. Der Umstand, daß *Bernhardt*[5]) unabhängig von meinen Untersuchungen bei M. Basedow eine erhöhte, bei Myxödem eine herabgesetzte Erregbarkeit des Atemzentrums in der Tat beobachten konnte, *bestätigt meine Annahme bezüglich der Änderungen der aktuellen Plasmareaktion bei Schilddrüsenfunktionsstörungen.*

einhergehen, Änderungen des Eiweißstoffwechsels aber einen Einfluß auf die Menge des Ammoniaks, d. h. auf die Menge des einen ihrer Endprodukte ausüben. Es sollte also im Endergebnis bei Hyperthyreosen eine Zunahme, bei Hypothyreosen dagegen eine Abnahme der basischen Valenzen des Plasmas durch Änderungen der Ammoniakproduktion entstehen. Auch diese meine Annahme wird nun durch *Bernhardts* Untersuchungen bekräftigt, da er bei M. Basedow bei erhöhter Erregbarkeit des Atemzentrums, bei Myxödem bei herabgesetzter Erregbarkeit des Atemzentrums *normale Werte für die alveolare Kohlensäurespannung in den respirierenden Alveolen fand*[5]). Von der alveolaren Kohlensäurespannung kann aber auf die Alkalireserve des Plasmas geschlossen werden, insofern *bei normaler Erregbarkeit des Atemzentrums* eine normale alveolare Kohlensäurespannung eine normale, eine herabgesetzte alveolare Kohlensäurespannung eine unternormale und schließlich eine erhöhte alveolare Kohlensäurespannung eine übernormale Alkalireserve des Plasmas bedeutet. [*Porges*, *Leimdörfer* und *Markovici*[6]) u. a.]. Anders ist es, falls die Erregbarkeit des Atemzentrums keine normale ist, denn eine unternormale Alkalireserve wird z. B. bei einer normalen Erregbarkeit des Atemzentrums zu einer unternormalen, bei einer herabgesetzten Erregbarkeit aber, durch die Herabsetzung der Lungenventilation, zu einer normalen alveolaren Kohlensäurespannung führen können. Die *normale* alveolare Kohlensäurespannung, die *Bernhardt* bei Myxödem *bei herabgesetzter Erregbarkeit des Atemzentrums* fand, entspricht also einer unternormalen, und ebenso die *normale* alveolare Kohlensäurespannung *bei erhöhter Erregbarkeit des Atemzentrums* bei Basedowkranken einer übernormalen Alkalireserve. Da weiterhin Änderungen der Alkalireserve durch Änderungen der Menge der basischen Valenzen des Plasmas entstanden sein dürften, so denke ich in den Hyper- bzw. Hypothyreosen die geeigneten Fälle dazu gefunden zu haben, um den Zusammenhang zwischen der Menge der basischen Valenzen des Plasmas und zwischen der Zahl der roten Blutkörperchen zu prüfen.

Was nun zunächst die Hyperthyreosen anbelangt, so sind sie nicht alle zu unseren Untersuchungen geeignet. Denn nicht alle Hyperthyreosen gehen mit einem unternormalen DV, also mit einer alkalischeren aktuellen Plasmareaktion einher. Unter Hyperthyreosen kommen auch Fälle mit normalem oder übernormalem DV, also mit normaler, oder sogar mit einer saueren aktuellen Plasmareaktion vor[3]). Da aber die alkalischere aktuelle Plasmareaktion, wo sie vorhanden ist, eben wie erwähnt durch die übernormale Menge der basischen Valenzen des Plasmas bedingt sein dürfte, so besteht bei solchen Hyperthyreosen, bei denen keine alkalischere Plasmareaktion vorhanden ist, kein Grund, eine Übernormalität der Menge der basischen Valenzen im Plasma anzunehmen. Ich werde

also zu den weiteren Prüfungen nur die mit einem unternormalen DV (also auch mit einer alkalischeren Plasmareaktion) einhergehende Hyperthyreosen verwenden, unter der Bezeichnung *Hyperthyreose* jene Fälle verstanden, bei denen die klinischen Zeichen einer gesteigerten Schilddrüsenfunktion deutlich ausgeprägt waren. Als normalen Durchschnittswert für das DV fand ich, wie auch früher[3]), 90 μ^3, so daß in der folgenden Zusammenstellung nur Hyperthyreosen mit einem kleineren DV als 90 μ^3 eine Aufnahme fanden.

Name:	Gy. P.	—	Zahl	der	roten	Blutkörperchen	4,92	Millionen
„	E. H.	—	„	„	„	„	5,14	„
„	B. F.	—	„	„	„	„	4,68	„
„	L. W.	—	„	„	„	„	5,65	„
„	I. Sz.	—	„	„	„	„	5,57	„
„	L. I.	—	„	„	„	„	5,01	„
„	B. V.	—	„	„	„	„	5,40	„
„	A. S.	—	„	„	„	„	4,85	„
„	A. V.	—	„	„	„	„	5,49	„
„	M. I.	—	„	„	„	„	5,50	„
„	N. N.	—	„	„	„	„	4,16	„
„	L. R.	—	„	„	„	„	4,68	„

Zu obiger Zusammenstellung ist zu bemerken, daß es sich durchaus um Frauen handelte, und daß bei Frauen der von meinem Zählapparat gelieferte normale Durchschnittswert für die Zahl der roten Blutkörperchen 4,5 Millionen war. Es ist also ersichtlich, daß sämtliche geprüften Hyperthyreosen, mit Ausnahme von einem Fall, in 1 cmm eine Zahl der roten Blutkörperchen, die über dem normalen Durchschnitt lag, aufwiesen. Diese für die Volumeinheit gefundene Zahl bezeichnete ich [2]) als relative Zahl (Z_r) im Gegensatz zur absoluten Zahl (Z_a), womit die Zahl sämtlicher in der Zirkulation befindlichen roten Blutkörperchen verstanden werden soll. Diese letztere kann unmittelbar nicht bestimmt werden, auf Änderungen in ihr kann jedoch — wie ich darauf hingewiesen habe[2]) — unter Umständen geschlossen werden. So z. B. bedeutet bei einer Konstanz des Plasmavolums, was bei einer konstanten Refraktion des Serums angenommen werden kann, eine Zunahme der Z_r auch eine Zunahme der Z_a. Da nun aber in den obigen Fällen die Refraktion sich zwischen den normalen Grenzwerten bewegte, so zeigt die Zusammenstellung, daß bei mit einem unternormalen DV, also auch mit einer *Übernormalität der basischen Valenzen des Plasmas einhergehenden Hyperthyreosen die Z_a in der großen Mehrzahl der Fälle übernormal ist. Die Beobachtung, daß die Zunahme der Menge der basischen Valenzen des Plasmas eine Zunahme der Z_a nach sich zieht, findet also auch bei Hyperthyreosen eine Bestätigung.*

Wie in mancher Hinsicht, so sind die Hypothyreosen nach dem Gesagten auch bezüglich der Menge der basischen Valenzen des Plasmas

ein Gegenstück zu den Hyperthyreosen, dieselbe ist also bei den ersteren unternormal. Es muß nur bemerkt werden, daß sämtliche beobachteten Fälle mit einem übernormalen DV, also auch mit einer Unternormalität der Menge der basischen Valenzen des Plasmas einhergehen, so daß sie ausnahmslos zu den weiteren Prüfungen verwendbar sind. Sie wiesen aber, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, alle eine unternormale Z_r auf.

Männer:	Name:	J. K.	—	Zahl	der	roten	Blutkörperchen	3,77 Millionen
	„	L. M.	—	„	„	„	„	3,60 „
Frauen:	Name:	M. B.	—	Zahl	der	roten	Blutkörperchen	3,29 Millionen
	„	F. W.	—	„	„	„	„	3,65 „
	„	J. Kö.	—	„	„	„	„	3,11 „

Da die Refraktionswerte sich auch in diesen Fällen zwischen den normalen Grenzwerten bewegten, so ist der obige Befund mit einer Abnahme der Z_a gleichbedeutend. Der Satz, daß *durch eine Abnahme der Menge der basischen Valenzen des Plasmas eine Abnahme der Z_a bedingt wird, kann also auch bei den Hypothyreosen bestätigt werden.*

Es war nun naheliegend, die möglichen Änderungen der Z_a bei Hypothyreosen im Zusammenhange mit der Schilddrüsenzufuhr zu prüfen, da Schilddrüsenzufuhr zu einem gesteigerten Eiweißstoffwechsel, dieser aber durch eine Zunahme der Ammoniakproduktion zu einer Zunahme der Menge der basischen Valenzen des Plasmas führen kann. Da zeigte es sich, daß Schilddrüsenzufuhr bei Hypothyreosen in der Tat zu einer Zunahme der Z_r, und da die Refraktionswerte sich nur unbedeutend änderten, auch zu einer Zunahme der Z_a führt. Ein Beispiel:

M. L.: Vor der Schilddrüsenzufuhr Z_r 3,60 Millionen; nach Zufuhr von 3 Tabl. Thyreoid. Richter à 0,5 g pro die durch eine Woche Z_r 4,18 Millionen.

Die umgekehrte Wirkung, die durch eine Abnahme der Menge der basischen Valenzen des Plasmas nach Einstellung der Schilddrüsenzufuhr hervorgerufen wird, zeigt folgender Fall:

M. B.: Nach Zufuhr von täglich 3 Tabl. Thyreoid. Richter à 0,5 g durch 6 Tage ist Z_r 3,82 Millionen. 2 Tage nach Einstellung der Thyreoideazufuhr ist Z_r 3,4 Millionen und nach weiteren 2 Tagen 3,29 Millionen. Diese Änderungen der Z_r weisen aber auch in diesem Falle auf Änderungen der Z_a hin, da die Refraktionswerte des Serums praktisch konstant blieben.

Wird also angenommen, daß Änderungen der Schilddrüsenfunktion Änderungen in der Menge der basischen Valenzen des Plasmas nach sich ziehen, so kann die Beobachtung, daß Änderungen in der Menge der basischen Valenzen des Plasmas im allgemeinen die Z_a beinflussen, auch im speziellen Falle der Schilddrüsenfunktionsstörungen bestätigt werden.

Bezüglich der Beziehungen zwischen Störungen der Schilddrüsenfunktion und der Zahl der roten Blutkörperchen beim Menschen sind

die Angaben in der Literatur nicht einheitlich, und es läßt sich außer *Zondek's* Angaben, daß nämlich bei M. Basedow oft eine Zunahme, bei Myxoedem oft eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen beobachtet werden kann[11]), kein Hinweis auf etwas Charakteristisches finden [*Chvostek*[7]), *Kocher*[8]), *Scholz*[9])]. Die oben mitgeteilten Beobachtungen zeigen jedoch, daß die *mit einer alkalischeren Plasmareaktion einhergehenden Hyperthyreosen eine Zunahme, und daß die mit einer saueren Plasmareaktion einhergehenden Hypothyreosen eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen fast ausnahmslos aufweisen. Es konnte weiterhin gezeigt werden, daß bei Hypothyreosen Schilddrüsenzufuhr eine Zunahme, Einstellung der Schilddrüsenzufuhr eine Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen nach sich zieht.*

Diese Beobachtungen stehen im besten Einklange mit den Ergebnissen von *Mansfeld's*), Tierversuchen, die die Grundlage zu der Frage der Beziehungen der Schilddrüse zur Blutkörperchenregeneration lieferten[10]). Es dürfte jedoch auch ein Einblick in den Mechanismus dieser Schilddrüsenwirkung gewonnen worden sein, insofern dabei *prinzipiell dieselbe erythrocytotische Laugenwirkung*[2]), *wie sie im Zusammenhange mit Sodazufuhr bei gewissen acidotischen Diabetikern entsteht, erkannt werden muß.*

Zusammenfassung.

Die Zahl der gesamten roten Blutkörperchen zeigt bei mit einer alkalischeren Plasmareaktion einhergehenden Hyperthyreosen fast ausnahmslos eine Zunahme, bei den beobachteten Hypothyreosen ausnahmslos eine Abnahme. Da andererseits bei denselben eben beschriebenen Hyperthyreosen eine Zunahme, bei Hypothyreosen aber im allgemeinen eine Abnahme der Menge der basischen Valenzen des Plasmas anzunehmen ist, so dürfte die von mir gefundene Beziehung, daß die Zahl der roten Blutkörperchen eine Funktion der Menge und der Stärke der basischen Valenzen des Plasmas ist, auch bei Schilddrüsenfunktionsstörungen bestätigt worden sein.

Literatur.

[1]) *Földes*, Wien. Arch. f. inn. Med. **3**. — [2]) *Földes*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **40**. S. 394. — [3]) *Földes*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**. — [4]) *Hasselbalch* und *Gammeltoft*, Biochem. Zeitschr. **68**. — [5]) *Bernhardt*, Biochem. Zeitschr. **136**. — [6]) *Porges, Leimdörfer* und *Markovici*, Zeitschr. f. klin. Med. **73** u. **77**. — [7]) *Chvostek*, M. Basedowi und die Hyperthyreosen. J. Springer 1917. — [8]) *Kocher, A.*, in Kraus-Brugsch, Pathologie und Therapie inn. Krankheiten I. — [9]) *Scholz*, Ebenda. — [10]) *Mansfeld*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **152**. — [11]) *Zondek*, Deutsche med. Wochenschrift 1922.

Über die chemischen Veränderungen der Organe bei Sublimatvergiftung[1]).

Von

M. Wichert (Priv.-Dozent) und **A. Jakowlewa.**

(Aus der Medizinischen Klinik der I. Universität in Moskau. — Direktor: Prof. *D. Pletnew.*)

(*Eingegangen am 1. September 1924.*)

Die durch verschiedene Erkrankungen hervorgerufenen chemischen Veränderungen der Gewebe ziehen die Aufmerksamkeit der Pathologen und Kliniker immer mehr auf sich. Allerdings geben die Schwankungen in der chemischen Zusammensetzung des Blutes in vielen Fällen sehr wertvolle Hinweise auf die Veränderungen im Organismus, jedoch läßt der Gehalt verschiedener Substanzen im Blut durchaus nicht immer ein genügend erschöpfendes Urteil über die krankhaften Prozesse im Organismus zu. Der Organismus ist bestrebt, die chemische Zusammensetzung des Blutes stets aufrecht zu erhalten. Der Organismus ist gegen Veränderungen im Blute sehr empfindlich und gleicht die geringsten Schwankungen in der Zusammensetzung des Blutes überhaupt, oder der einzelnen im Blute enthaltenen Substanzen möglichst schnell aus. Jeder Überfluß irgendeiner Substanz im Blute ruft eine verstärkte Tätigkeit der ausscheidenden Organe (Leber, Nieren, Lunge, Darm) hervor; an diesen regulierenden Prozessen nehmen auch alle Gewebe regen Anteil, die ein geräumiges Reservoir darstellen, das je nach Bedarf verschiedene chemische Substanzen an das Blut abgibt oder aus demselben aufnimmt. Dieser Mechanismus arbeitet außerordentlich genau, so daß es sehr schwierig ist, die chemische Zusammensetzung des Blutes auf längere Zeit aus dem Gleichgewicht zu bringen. Die verschiedenen chemischen Substanzen werden von den Geweben entweder in trockenem Zustande adsorbiert oder aber es tritt gleichzeitig mit der festen Substanz Wasser in die Gewebe ein. Letzteres erschwert die Untersuchung der chemischen Veränderungen der Gewebe bei verschiedenen pathologischen Zuständen ganz bedeutend. Gegenwärtig können wir nur gröbere chemische Veränderungen der Gewebe feststellen, die durch stärkere Retention verschiedener Substanzen hervorgerufen werden. Wir haben unsere Auf-

[1]) Vortrag, gehalten in der Moskauer Gesellschaft für innere Medizin, am 5. XII. 1923.

merksamkeit besonders auf diejenigen Veränderungen der Gewebe gerichtet, die durch Sublimatvergiftung entstanden sind. Letztere ruft infolge von Anurie eine allmählich anwachsende Retention von Harnbestandteilen im Organismus hervor; es entwickelt sich eine azotämische Urämie; alle Organe und Gewebe leiden nicht nur durch das zugeführte Gift, sondern auch durch die übermäßige Anhäufung verschiedener Harnbestandteile im Organismus. Die Untersuchungen wurden an den Organen zweier Personen vorgenommen, die sich mit einer erheblichen Menge von Sublimat vergiftet hatten. Beide Fälle wurden in der Klinik auf das Sorgfältigste beobachtet und die chemischen Veränderungen des Blutes ausführlich untersucht[1]). In beiden Fällen wurde Anurie beobachtet: im ersten Falle im Laufe von 6 Tagen, im zweiten Falle im Laufe von 8 Tagen. Erst am 9. Tage, kurz vor dem Tode, schied der zweite Kranke 300 ccm Urin aus. An erster Stelle stand, besonders im zweiten Falle, die starke Retention von Stickstoffschlacken im Organismus: der RN im Blut erreichte im ersten Fall 232 mg%, im zweiten Fall — 304 mg%, auch der Kreatinin- und Indicangehalt im Blute war bedeutend erhöht; der Indicangehalt erreichte im zweiten Fall 5,12 mg%.

Bei einer derartigen Steigerung des RN im Blut entsteht die Frage, ob der RN der Gewebe gleichzeitig erhöht ist, und wenn das der Fall ist, wie sich die im Organismus angehäuften Stickstoffschlacken zwischen Blut und Geweben verteilen? Von großem Interesse ist ferner die Frage, welcher Art die Aufnahmefähigkeit der verschiedenen Organe und Gewebe für die Produkte des Stickstoffwechsels ist, ob die Permeabilität der verschiedenen Organe und Gewebe für die einzelnen Bestandteile des RN gleich ist oder ob sie eine besondere elektive Fähigkeit besitzen, einzelne derselben zu adsorbieren und andere im Blut zu lassen?

Becher hat an einem nephrektomierten Hunde eine N-Retention von 217 g beobachtet, von denen im Serum nur 1,62 g gefunden wurden, während 215,38 g sich in den Geweben angehäuft hatten. Dieser Versuch beweist, daß der RN des Serums nicht immer Rückschlüsse auf den tatsächlichen Gehalt von Stickstoffschlacken im Organismus erlaubt, und daß die Stickstoffprodukte nicht immer die Neigung zeigen, aus den Geweben ins Blut überzugehen und sich in letzterem in großen Mengen anzusammeln. Auch *Monakow* hat durch Tierversuche nachgewiesen, daß die im Organismus zurückgebliebenen Stickstoffschlacken sich zuerst in den Geweben ansammeln und erst, wenn diese bis zu einem gewissen Grade gesättigt sind, beginnt der RN des Blutes zu steigen. *Rosemann* versuchte diejenige Form der Urämie, die keine Steigerung des RN im Blute zeigt, durch Anhäufung von Bestandteilen des RN in den Geweben zu erklären. *Wolff* und *Guttmann* beobachteten eine Besserung des Zu-

[1]) Siehe die Arbeit von *Jakowlewa* und *Wowsi*.

standes bei Azotämikern nach Aderlaß, obgleich es nicht selten vorkam, daß der RN des Blutes nach dieser Operation stieg. Ihrer Ansicht nach, hat der Aderlaß den Eintritt von Gewebsflüssigkeit mit hohem Stickstoffgehalt ins Blut zur Folge, wodurch die Vergiftung der Gewebe vermindert wird. Es kann aber auch das Gegenteil eintreten, und zwar, daß der RN in den Organen, trotz der bedeutenden Steigerung derselben im Blute, nicht stark verändert wird (*Becher*). *Rohonyi* und *Lax* fanden in 3 Fällen von Urämie bei Schrumpfniere eine bedeutende Steigerung des RN im Blute (bis 250 mg%), in der Leber jedoch war der RN nicht stark erhöht, so daß die Verhältniszahl zwischen der Konzentration des RN in der Leber und im Blute, die gewöhnlich gleich 10 ist, auf beinahe 1 herabsank.

Rohonyi nimmt auf Grund dieser Beobachtungen an, daß, ebenso wie die Niere eines Urämikers einen Urin ausscheidet, der sich in seiner Konzentration einem Filtrat des Blutes nähert, auch die Zellen beim Urämiker die Fähigkeit RN aufzuspeichern verlieren und ihn an das Blut abgeben, wobei die Zellen die Rolle semipermeabler Membranen spielen: auf diese Weise entwickelt sich eine Isostenurie der Nieren und Zellen. Nicht selten findet man jedoch auch eine erhöhte Anhäufung des RN in den Geweben. *Becher* beobachtete schon 24 Stunden nach einer Nephrektomie erhöhten RN-Gehalt in den Organen. *Schmidt* fand nach 62—72 Stunden eine noch größere Anhäufung von RN in den Geweben. Bei einer an Pneumonie gestorbenen Patientin, die an einer subakuten Glomerulonephritis gelitten hatte, fand *Becher* 351 mg% RN im Herzmuskel, bei maligner Sklerose der Nieren sogar 491 mg%. *Barat* und *Hetenyi* beobachteten bei akuter und bei Exacerbation einer chronischen Nephritis eine größere Anhäufung des RN in den Geweben, als im Blute; bei Nephrose, toxischer Nephritis, Amyloidniere ist der RN-Gehalt in den Geweben infolge von verstärktem Eiweißzerfall stärker erhöht; jedoch steigt der RN bei Sklerose mit erhöhtem RN des Blutes, sowohl im Blute, wie auch in den Geweben gleichmäßig an. *G. Domagk* fand nicht selten einen erhöhten RN-Gehalt des Herzmuskels (bis 570—650 mg%), in einem Falle von akuter Leberatrophie erreichte der RN-Gehalt die enorme Menge von 1600 mg %. Bei Glomerulonephritis stieg der RN-Gehalt des Herzmuskels ebenfalls (bis 680 mg%). Nach *Domagk* könnte die Vermehrung des RN im Herzmuskel in einem Teile der Fälle mit der Nekrose und dem Zerfall des Herzmuskels oder mit dem Zerfall der Gewebe überhaupt (besonders der Leber) zusammenhängen.

Trotz der wenig zahlreichen Untersuchungen, die auf diesem Gebiete angestellt worden sind, ist es folglich klar, daß sich der RN-Gehalt der Organe bei verschiedenen Erkrankungen wesentlich ändern und daß in den Geweben eine große Menge von Stickstoffschlacken aufgespeichert werden kann.

Durch Untersuchung normaler Organe von Hunden und Kaninchen haben *Becher* einerseits und *Rohonyi* und *Lax* andererseits nachgewiesen, daß der RN normaler Organe verschieden sein kann. Gewöhnlich enthalten die Muskeln, das Herz, die Leber und die Milz 10 mal mehr, die übrigen Organe 6 mal mehr RN, als das Blut.

Bei Organen von Tieren, die unmittelbar nach dem Tode untersucht werden können, kommt die Möglichkeit erhöhter Stickstoffschlackenbildung durch Autolyse nicht in Frage, während dieser Umstand beim Menschen, wo die Sektion meist erst viele Stunden nach dem Tode erfolgt, von großer Bedeutung sein könnte. *Barat* und *Hetenyi* beobachtete bei Kaninchen eine bedeutende Veränderung des RN-Gehalts der Organe bei nach dem Tode eingetretener Autolyse derselben.

Eine in frischem Zustande untersuchte Leber enthielt 137 mg% RN, ein Muskel 201 mg%; nach 8 Stunden enthielt die Leber 167 mg%, der Muskel 215 mg%, nach 24 Stunden enthielt die Leber 214 mg% RN, der Muskel 241 mg%.

Die genannten Autoren bewahrten die zur Untersuchung bestimmten Organe in Glasgefäßen auf, wodurch ein bedeutender Verlust an Wasser durch Eintrocknen ermöglicht war, was natürlich von Einfluß auf den Prozentgehalt an RN in den Organen sein mußte. *Becher* konnte 48 Stunden nach dem Tode keine größere Veränderung des RN der Organe feststellen. *Domagk* untersuchte in einem gerichtlich-medizinischen Falle 8 Tage nach dem Tode den Herzmuskel und fand 310 mg% RN bei einer H_2O-Menge von 79,96%, woraus hervorgeht, daß sogar 8 Tage nach dem Tode noch keine bedeutende Steigerung des RN-Gehalts durch Autolyse eingetreten war. Von Wichtigkeit ist natürlich auch, bei welcher Temperatur die Leiche oder die zu untersuchenden Organe aufbewahrt werden.

Wir untersuchten in unserem ersten Falle die Organe 5 Stunden, im zweiten Falle 12 Stunden nach dem Tode. Um den Gehalt an RN, Kreatinin und Indican festzustellen, wurden möglichst entblutete Stückchen der Organe gewogen, mit Quarzsand verrieben und mit destilliertem Wasser gekocht und darauf noch dreimal mit kochendem Wasser extrahiert. Die wässerigen Extrakte wurden vereinigt und zur Feststellung des RN durch essigsaures Uranyl nach *Oczaki* von Eiweißresten befreit. Das erhaltene Filtrat wurde nach *Kjeldahl* behandelt. Zur Bestimmung des Kreatinins versetzten wir den wässerigen Organextrakt mit der doppelten Menge einer gesättigten Pikrinsäurelösung und setzten noch ein wenig Pikrinsäure in Pulverform hinzu. Darauf wurde die Flüssigkeit filtriert und in einem bestimmten Quantum des Filtrats der Kreatiningehalt auf colorimetrischem Wege, wie im Blute, festgestellt (*Folin* und *Denis*).

Zur Feststellung des Indicangehalts wurde der wässerige Organextrakt zu gleichen Teilen mit 20% Trichloressigsäure versetzt, filtriert

und im Filtrat nach der Methode von *Rosenberg* mit den von *Helmuth* eingeführten Änderungen der Indicangehalt bestimmt.

Im zweiten Falle änderten wir die Methode insofern, als wir die abgewogenen und mit Quarzsand zerriebenen Organstückchen während 24 Stunden unter häufigem Schütteln mit einer Lösung von Phosphormolybdensäure nach *Bang* extrahierten. Nach Ablauf dieser Zeit wurde der Extrakt filtriert, der auf dem Filter zurückbleibende Rückstand mehrfach mit Wasser durchgespült und das Filtrat bis zu 100 ccm mit Wasser aufgefüllt. Der RN wurde dann nach der Mikromethode bestimmt.

Tabelle.

	RN		Kreatinin		Indican		NaCl		Ca		Cholesterin		H_2O	
	I mg %	II mg %	I mg %	II mg %	I mg %	II mg %	I mg %	II mg %	I mg %	II mg %	I mg %	II mg %	I %	II %
Blut	232	304	11,0	10,3	0,94	5,12	540	360	9,3	15,6	414	540	—	78,7
Leber. . . .	742	1800	104	146	0,24	0,34	190	252	18,4	51,5	180	240	—	79,0
Milz	713	1447	90	131	0,14	0,42	300	259	30,5	39,2	159	140	—	82,3
Lunge . . .	521	1750	60	89	—	0,51	—	436	28,0	—	144	180	—	—
Gehirn . . .	315	865	76	51	0,08	0,38	120	368	5,0	21,3	—	506	—	—
Herz	263	1875	187	241	0,12	0,8	530	392	42,1	—	—	120	—	78,8
Muskeln . .	266	2077	72	340	0,12	0,87	400	396	92,0	71,7	17	42	—	82
Nierenrinde .	543	1137	124	145	0,09	0,45	380	261	30,8	86,0	24	68	—	78
Nierenmark .	431	1911	144	176	0,45	1,35	440	404	76,6	163,2	189	240	—	82
Haut	—	—	—	—	—	—	200	345	40,7	68,6	—	18	—	—
Testiculi . .	—	980	—	97	—	0,52	—	157	—	8,0	—	120	—	—
Thymus . .	—	1250	—	105	—	0,46	—	210	—	11,5	—	320	—	—
Magen . . .	—	1112	—	51	—	0,47	170	200	84,0	90,0	166	192	—	—
Dünndarm .	—	400	—	52	—	1,3	—	248	—	—	—	34	—	—
Dickdarm . .	—	1250	—	99	—	0,65	200	225	—	—	—	78	—	—
Pankreas . .	—	982	—	59	—	—	—	—	—	—	—	34	—	—
Nebennieren.	—	840	—	—	—	—	—	—	—	—	412	293	—	—
Galle	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1260	—	—	—

Im ersten Falle fanden sich in einzelnen Organen ziemlich große Mengen RN: in der Leber 742 mg%, in der Milz 713 mg%, in den Lungen 541 mg%. In der Rindensubstanz der Niere, die wir getrennt von der Marksubstanz untersuchten, fanden sich etwas größere Mengen RN, als in der letzteren. Auch Kreatinin fand sich in bedeutender Menge, besonders in den Muskeln, im Herzmuskel und in den Nieren. In den von uns nach derselben Methode untersuchten normalen Organen fand sich Kreatinin in verschiedener Menge: in den Lungen 8—16 mg%, in der Leber 20—40 mg%, in den Nieren 25—50 mg%, in den Muskeln 40 bis 90 mg%.

Indican ließ sich nur in ganz unbedeutender Menge in den Organen nachweisen.

Im zweiten Fall fanden wir eine enorme Anhäufung des RN in den Organen, besonders in den Muskeln, nämlich bis zu 2077 mg%. In der Marksubstanz der Nieren war mehr RN enthalten als in der Rindensubstanz.

Auch der Kreatiningehalt war bedeutend (5 mal) erhöht. Der Indicangehalt der Organe war in diesem Falle größer als im ersten, aber immerhin noch sehr gering, bedeutend geringer als im Blute. Am meisten Indican fand sich in der Marksubstanz der Niere und im Dünndarm.

Hieraus ist ersichtlich, daß die Stickstoffschlacken im Organismus ganz ungleich auf die verschiedenen Organe verteilt sind, da sich in den einen bedeutend mehr RN anhäuft als in den anderen. Wie weit diese Erscheinung mit einer gewissen Affinität bestimmter Organe zu den aufgespeicherten Stickstoffschlacken zusammenhängt und wie weit mit dem, unter dem Einfluß des Sublimats oder anderer schädlicher Substanzen, die sich während der Krankheit im Organismus entwickelt haben, verstärkten Zerfall der Eiweißmoleküle in den Organen, ist schwer zu sagen. Zweifellos ist nicht die ganze Menge des im Blut und den Geweben angehäuften RN nur als gewöhnliches Produkt des Intermediärstoffwechsels anzusehen, das infolge der Schädigung der Nierenfunktion nicht aus dem Organismus entfernt werden konnte. Im Organismus haben sich bedeutend mehr Stickstoffschlacken angesammelt, als unter normalen Verhältnissen, folglich muß ein erhöhter Eiweißzerfall in den Geweben angenommen werden, der durch verschiedene giftige Substanzen im Organismus hervorgerufen worden ist. Wieviel von den angehäuften Stickstoffschlacken der Funktionsstörung der Niere und wieviel dem erhöhten Eiweißzerfall in den Geweben zuzuschreiben ist, ist schwer zu entscheiden. Ganz unabhängig von dieser Frage läßt sich feststellen, daß der RN sich ungleichmäßig auf die verschiedenen Organe verteilt, und daß das Verhältnis zwischen dem Gehalt der verschiedenen Stickstoffsubstanzen in den Geweben und im Blute verschieden ist; hieraus geht hervor, daß der Prozeß der Anhäufung von RN in den Geweben eine elektive Funktion der Gewebe darstellt. Auch der Indicangehalt des Blutes und der verschiedenen Organe spricht für ein elektives Eindringen der Stickstoffschlacken in die Gewebe.

Das Indican häuft sich hauptsächlich im Blute an und dringt nur schwer in die Gewebe ein. Während der RN sich im Blute gleichmäßig auf das Serum und die Erythrocyten verteilt (*Bang*), dringt das Indican offenbar nicht in die Erythrocyten ein, was *Becher* daraus schließt, daß er im Serum mehr Indican gefunden hat, als im ganzen Blut; in den Organen finden sich nur sehr geringe Mengen von Indican. *Deutsch* gelang es nur bei hochgradigen Störungen der Nierenfunktion, vor dem Tode Indican in der Spinalflüssigkeit festzustellen. Auch in der Galle ist, sogar nach Nephrektomie, kein Indican enthalten.

Ferner wissen wir, daß der Indicangehalt des Blutes steigen kann, bevor noch der RN-Gehalt desselben steigt (*Bahr*). Aus dem Gesagten geht hervor, daß das Indican, bezüglich seiner Neigung zur Anhäufung in den Geweben eine Sonderstellung unter den anderen Bestandteilen des RN einnimmt. Während das Kreatin, die Harnsäure und der Harnstoff endogene Substanzen sind, die in verschiedenen Geweben gebildet werden, bildet sich das Indol im Darmkanal, also nicht im Gewebe und wird nur in der Leber entgiftet, indem es durch Synthese mit Schwefelsäure in Indican verwandelt wird, das folglich eine exogene, nicht im Gewebe entstandene Substanz ist.

In geringer Menge kann sich das Indican ausnahmsweise auch auf metabolischem Wege bilden. *Salkowsky* erkennt die Bildung von Indican in den Geweben unter dem Einfluß von Fermenten an. *Monakow* beobachtete eine Steigerung des Indicangehalts bei Kachexie.

Immerhin ist eine stärkere Bildung von Indikan auf metabolischem Wege kaum anzunehmen. In unseren Fällen konnten wir den Zerfall von Gewebseiweiß nachweisen; unter diesen Umständen hätte die Menge des Indicans nicht nur im Blute, sondern auch in den Geweben, d. h. am Entstehungsorte des Indicans bedeutend vermehrt sein müssen, statt dessen erwies sich aber der Indicangehalt der Gewebe nur als unbedeutend.

Auch mit der Ansicht *Rohonyis*, daß die Zellen semipermeable Membranen darstellen, die von den Stickstoffschlacken leicht durchdrungen werden, so daß eine Isotonie der Zellen und des Blutes entsteht, kann man sich nicht einverstanden erklären. An unseren Fällen sehen wir, daß der RN-Gehalt des Blutes und der der Organe sehr verschieden sind, und daß durchaus keine Isotonie zwischen den Organen und dem Blute besteht; der RN der einzelnen Organe ist verschieden, während das Indikan hauptsächlich im Blute enthalten ist. Sogar bei so schweren Vergiftungen, wie der mit Sublimat oder mit den im Organismus angehäuften schädlichen Substanzen, behalten die einzelnen Organe ihre individuelle Eigenart und ihre elektive Fähigkeit bei, einzelne Substanzen anzuziehen und festzuhalten, anderen dagegen die Möglichkeit des Eindringens zu verwehren. Überhaupt ist es kaum anzunehmen, daß die Stickstoffschlacken hauptsächlich in die Zellen eindringen, eher sammeln sie sich in der Zwischensubstanz an. Eine Anhäufung so großer Mengen von Stickstoffschlacken hätte eine derartige Steigerung des intrazellulären Druckes zur Folge, daß ihre weitere Existenz unmöglich werden würde. Das Eindringen verschiedener Substanzen in die Zellen und die Abgabe derselben aus den Zellen ist ein viel komplizierterer Vorgang, als das Eindringen dieser Substanzen in die Zwischensubstanz. Durch Tierversuche wissen wir, wie schnell der Harnstoff in die Gewebe eintritt und andererseits, wie schnell bei gewissen Erkrankungen der RN-

Gehalt des Blutes wächst, d. h. die Abgabe der Stickstoffschlacken aus den Geweben an das Blut erfolgt. Nur bei einer Aufspeicherung der Stickstoffschlacken in der Zwischensubstanz ist eine derartig schnelle Aufnahme und Abgabe des RN möglich, wodurch jede Störung des osmotischen Gleichgewichts leicht geregelt werden kann. In die Gewebszellen dringen die Stickstoffschlacken wohl auch ein, z. B. in die Erythrocyten, aber nicht in so großer Menge, wie in die Zwischensubstanz.

Kochsalz kann entweder in trockenem Zustande in den Organen aufgespeichert werden (*Achard* und *Loeper*, *Widal* und *Lemiere*, *Marie*, *H. Strauß*, *Ambard* und *Beaujard* u. a.), oder es dringt gleichzeitig mit Wasser in die Gewebe ein. NaCl wird aber leicht von den Geweben aufgenommen und ebenso leicht wieder ins Blut abgegeben. Bei intravenöser Infusion können bis zu 74% in die Gewebe eintreten (*Wahlgren*, *Padtberg*), wobei der Prozentgehalt des NaCl hauptsächlich in der Haut, dem Blut, den Nieren und den Lungen, aber nur sehr wenig in den Muskeln (*Wahlgren*) steigt; in der Haut kann gleichzeitig die Menge des Wassers (*Padtberg*) bedeutend steigen. Von großem Interesse sind *Levas* Untersuchungen an mit Uran vergifteten Kaninchen, denen er NaCl zuführte. Ein Teil der Tiere bekam Wasser in unbeschränkter Menge, die anderen bekamen nur kleine Portionen. Im ersteren Falle zeigte sich eine bedeutende Hydraemie und Oedeme, das NaCl war hauptsächlich in der Oedemflüssigkeit enthalten, während der NaCl-Gehalt der Organe kaum erhöht war. Bei denjenigen Kaninchen, die wenig Wasser bekamen, sammelte sich das NaCl hauptsächlich in den Geweben, besonders in der Haut an. Auch im Blut war der NaCl-Gehalt erhöht. *Bornstein* und *J. Kerb* beobachteten bei mit Sublimat vergifteten Ratten, denen sie NaCl (1 g pro Kilo) einführten, eine Anhäufung des NaCl in der Haut, im Blut, im Skelett, im Darm, in den Lungen und in den Muskeln. Die größte Menge von NaCl fand sich in den Lungen und in den Muskeln (absolut). Die Menge des Wassers stieg in den Lungen, der Haut und dem Blut, blieb aber in den Muskeln unverändert. Bei Vergiftung von Ratten mit Kantharidin ließ sich beobachten, daß einzelne Organe das in ihnen enthaltene Wasser an andere Organe abgaben: die Haut wurde wasserhaltiger, während das Blut, das Skelett, die Muskeln und die Leber einen Teil ihres Wassergehaltes einbüßten. Der NaCl-Gehalt der Haut, des Skeletts, der Muskeln und der Lungen stieg. Die Anhäufung des NaCl in den Organen ist bei der Kantharidinvergiftung bedeutend geringer, als bei der Sublimatvergiftung.

Rothstein fand zuweilen in menschlichen Organen eine bedeutende Steigerung des NaCl-Gehalts, aber gleichzeitig war auch der Wassergehalt stets erhöht; deshalb spricht sich dieser Autor gegen die Ansicht aus, daß NaCl in trockenem Zustande in den Organen enthalten sein kann.

Meist ist der Prozentgehalt des NaCl in den Organen niedriger als im Blut. In der Haut sind 200—300 mg%, in den Muskeln 100—150 mg%, in den Nieren 200—250 mg% enthalten.

In den von uns untersuchten Fällen erhielten die Patienten gar kein Salz und verloren dabei mit den erbrochenen Massen und den Faeces noch Cl, so daß im Organismus keine größere Anhäufung von NaCl vorhanden sein konnte.

Im ersten Fall war der NaCl-Gehalt im Blute nicht erhöht, im zweiten Fall war er sogar bedeutend herabgesetzt, was zum Teil mit dem Oedem der Haut und der anderen Organe und auch mit der Hydraemie zusammenhängen mochte. Der H_2O-Gehalt der untersuchten Organe war bedeutend erhöht, besonders in den Lungen, die leicht oedematös waren, und in der Haut. Der Trockenrückstand des Blutes ist leider nicht bestimmt worden. Im ersten Fall lag kein Hautoedem vor, dagegen bestand ein ausgesprochenes Lungenoedem. Der NaCl-Gehalt der Lungen war erhöht (Oedem), es fand sich bis zu 630 mg% NaCl; auch in den Nieren, besonders in der Marksubstanz, fand sich viel NaCl, ebenso in den Muskeln, wobei im Herzmuskel bis zu 630 mg% Chloride gefunden wurden. Im zweiten Falle waren die Organe, außer den Lungen, die nicht oedematös waren, viel wasserhaltiger. In den Lungen, dem Gehirn (Oedem), der Marksubstanz der Nieren, den Muskeln und in der Haut (Oedem), wurde viel NaCl gefunden. Offenbar staute sich das NaCl hauptsächlich in den Muskeln auf, da die Steigerung des Prozentgehalts des NaCl in den Muskeln bei dem großen Gewicht derselben, auf eine Anhäufung ganz bedeutender Mengen von Kochsalz schließen läßt. Im ersten Falle enthielt die Haut kaum große Mengen von NaCl, im zweiten Falle überstieg der NaCl-Gehalt wohl die Norm, doch wäre es möglich, daß derselbe durch das Oedem der Haut bedingt war.

Der Organismus enthält Calciumsalze zum Teil in freiem, zum Teil in gebundenem Zustand. Bei ungenügender Zufuhr von Calcium braucht der Organismus die gebundenen Calciumsalze auf. *Cetti* schied beim Hungern in 10 Tagen 4,88 g Ca aus.

Die Calciumsalze spielen eine wichtige Rolle im Organismus: sie regulieren die neutrale Reaktion der Flüssigkeiten im Organismus, indem sie zur Entfernung der überflüssigen sauren Ionen durch den Darm und den Urin beitragen. Bedeutende Mengen Ca werden bei Acidose und Säurevergiftung aus dem Organismus entfernt. Andererseits lagert sich Ca leicht in nekrotischen Herden im Organismus (in den Lungen bei Tuberkulose, in den Gefäßwänden) ab. Bei einer Sublimatvergiftung entsteht auch allmählich eine Acidose und stellenweise bilden sich nekrotische Herde (in den Nieren, im Dickdarm, im Magen, falls das Gift per os genommen wurde). Besonders charakteristisch ist die bedeutende Verkalkung, die häufig in den Nierenkanälchen gefunden wird. *Schmidt*

erklärt die Kalkablagerungen in den Nieren bei Sublimatvergiftung durch die Erkrankung des Darmes, der nicht mehr genügend Calcium ausscheiden kann, dieses sammelt sich daher im Blute an und wird in den Geweben abgelagert. Analoge Erscheinungen beobachtete er bei Dysenterie. *Schmidt* hat den Ca-Gehalt in den Organen, den Faeces und dem Blute nicht bestimmt. Überhaupt spielt das Calcium in den Organen eine sehr komplizierte Rolle, wie wir weiter unten sehen werden. Für das Zustandekommen von Ca-Ablagerungen in den Geweben wären 2 Möglichkeiten denkbar: entweder ist der Calciumstoffwechsel normal und die Veränderungen sind in den Geweben lokalisiert, oder der Calciumstoffwechsel ist gestört und das Calcium lagert sich in normalem Gewebe ab.

Bei nekrotischen oder nekrobiotischen Veränderungen in den Geweben strebt der Organismus danach, den Defekt durch Ca-Ablagerungen auszufüllen, ohne dabei den Ca-Stoffwechsel zu stören.

Dagegen liegt bei der von *Virchow* beschriebenen sog. Kalkmetastase eine hochgradige Störung des Kalkstoffwechsels vor. Es handelt sich hier um eine Nierenerkrankung, Veränderungen in den Knochen und Kalkablagerungen in verschiedenen Organen, besonders in den Lungen, den Nieren, der Magenschleimhaut, seltener dem Herzmuskel, d. h. in solchen Organen, deren Reaktion sich leicht verändert und in denen leicht eine Anhäufung saurer Ionen zustande kommt, wodurch die Ca-Salze ausgefällt werden.

Rabl führte dem Organismus gleichzeitig Ca und H_3PO_4 zu und beobachtete Ca-Ablagerungen in der Muskulatur, ferner im Myocardium und in den Nieren.

Eine einmalige subcutane Injektion von $CaCl_2$ hatte keine Steigerung des Ca-Gehaltes der Organe zur Folge (*Heubner* und *Rona*). Bei intravenöser Injektion erhielten *Jungmann* und *Samter* auch nur eine Steigerung des Ca-Gehalts der Nieren (bis 91 mg%). Offenbar gelangt das Ca in die Knochen. Bei fortlaufender Zuführung von Ca beobachteten *Heubner* und *Rona* eine Steigerung des Ca-Gehaltes in der Leber (um 6 mal) und in noch höherem Maße im Darm und in den Nieren.

Der Calciumgehalt der verschiedenen Organe ist verschieden: in den Muskeln sind 10—20 mg%, in der Leber, der Milz, den Nieren und den Lungen 25—40 mg%, im Herzen 11—16 mg%, in der Haut 12,8 mg% CaO enthalten.

Wir bestimmten den Ca-Gehalt nach der Methode von *Neumann* durch Verbrennung der Organe mit H_2SO_4 und HNO_3.

Infolge der Sublimatvergiftung entwickelt sich allmählich eine Uraemie und eine Acidose; infolge der Erkrankung der Nieren und des Dickdarmes erleidet der Ca-Stoffwechsel bedeutende Störungen. Unter dem Einflusse des Giftes bilden sich außerdem nekrotische Herde in den

Nieren, im Dickdarm, im Magen (falls das Gift per os genommen wurde), die auf die Verteilung des Ca im Organismus von Einfluß sein können.

Im ersteren Falle fanden wir eine recht bedeutende Steigerung des Ca-Gehaltes in einzelnen Organen, besonders in den Muskeln, der Marksubstanz der Nieren und in der Herzmuskulatur; bedeutende Ca-Ablagerungen fanden sich in dem nekrotischen Herde des Magens. Im zweiten Falle waren die Ca-Ablagerungen viel größer, da der Patient 3 Tage länger lebte. In dem nekrotisch veränderten Teil des Magens und in den Muskeln war viel Ca enthalten, auch war der Ca-Gehalt der Haut, der Leber und der Rindensubstanz der Niere erhöht, aber ganz besonders viel Ca hatte sich in der Marksubstanz der Niere gestaut, wo bedeutendere Verkalkungsherde vorgefunden wurden, als im ersten Falle.

Folglich sammelt sich das Ca hauptsächlich in der Haut, den Muskeln und in den nekrotisch veränderten Organen, im Magen, in der Mark-, zum Teil auch in der Rindensubstanz der Niere, an. Bei einer Sublimatvergiftung mobilisiert der Organismus seine Vorräte an Ca und schickt sie an die Stellen, wo nekrotische Herde entstehen, um die sauren Ionen zu neutralisieren. Die Kalkablagerung und die Bildung von Herden an Stelle des zerstörten Gewebes kann man als eine Schutzmaßregel des Organismus ansehen, die bezweckt, die zerstörten Gewebe durch widerstandsfähigere, feste Substanzen zu ersetzen.

Sehr wichtige Schlüsse kann man aus der Verteilung des Cholesterins in den Organen ziehen. Die verschiedenen Organe enthalten verschiedene Mengen von Cholesterin: am meisten enthalten die Nebennieren, nämlich 540—560 mg%, das Gehirn enthält 375 mg%, die Leber 200—500 mg%, der Herzmuskel 117—162 mg%, die Muskeln 36—62 mg%.

Der Cholesteringehalt wurde nach der Methode von *Grigaut* bestimmt.

In beiden Fällen wurde eine bedeutende Steigerung des Cholesteringehaltes im Blute beobachtet, die mit der Verschlechterung des Krankheitszustandes noch weiter zunahm. Mit der Galle (Fall 1) werden große Mengen von Cholesterin abgesondert, folglich hängt die Steigerung des Cholesteringehaltes im Blute nicht mit der ungenügenden Funktion der Leber, sondern mit irgendeiner Störung im Lipoidstoffwechsel unter dem Einfluß des Giftes zusammen. Die Abgabe des Cholesterins aus den Nebennieren ist gesteigert, so daß der Gehalt derselben herabgesetzt ist. Dagegen ist die Cholesterinmenge an den nekrotischen oder nekrobiotischen Stellen des Magens, des Dickdarms und der Marksubstanz der Nieren bedeutend gesteigert. Im zweiten Fall war der Cholesteringehalt der Rindenschicht der Nieren auch gesteigert, aber nicht so stark, wie der in der Markschicht. In den anderen Organen ließ sich keine merkliche Veränderung des Cholesteringehaltes feststellen.

Wir sehen also bei Sublimatvergiftung einen gewissen Parallelismus zwischen den Störungen im Intermediärstoffwechsel des Cholesterins und des Ca, die offenbar eine bedeutende Rolle bei der Entstehung nekrotischer und nekrobiotischer Prozesse im Organismus spielen.

Bei der Entwicklung der Arteriosklerose lagert sich in den Nekroseherden der Gefäßwände Cholesterin und Ca ab, wobei häufig eine Hypercholesterinaemie und ein Verlust von Ca in den Knochen (bei Greisen) beobachtet wird, d. h. diese beiden Substanzen werden aus ihrem Depot an die erkrankten Stellen versetzt. Dieselbe Erscheinung können wir bei Sublimatvergiftung mit Bildung nekrotischer Herde im Organismus beobachten: der Cholesteringehalt im Blute steigt, während er in seinem Depot, der Nebenniere, fällt und in den nekrotischen Herden stark ansteigt. Zweifellos können weder Cholesterin noch Ca in den nekrotischen Herden gebildet werden, folglich haben wir es mit einer Cholesterin- und Calciuminfiltration der Erkrankungsherde zu tun. Ca und Cholesterin spielen im Organismus die gleiche Rolle von Schutzmitteln, indem sie regen Anteil an der Neutralisation verschiedener schädlicher Substanzen nehmen.

Die in den Organen enthaltene Wassermenge wurde nur im zweiten Falle untersucht. In der Leber, den Nieren, den Lungen und der Haut war der Wassergehalt erhöht, besonders in den Lungen und der Haut. In der Marksubstanz der Nieren war mehr Wasser enthalten, als in der Nierensubstanz. In den Muskeln blieb der Wassergehalt unverändert. Die Stauung des Wassers in den Organen kann auch einen gewissen Einfluß auf den Prozentgehalt einzelner Substanzen, besonders des NaCl in den Organen ausüben.

Zusammenfassung.

1. Die Gewebe stellen einen umfangreichen Behälter dar, in welchem verschiedene Substanzen gespeichert werden können.

2. Der RN der Gewebe kann bedeutend gesteigert werden, wenn die Stickstoffschlacken infolge der gestörten Ausscheidung durch die Nieren, die durch die Sublimatvergiftung zustande kommt, im Organismus zurückgehalten werden.

3. Die Steigerung des RN-Gehaltes der Organe bei Sublimatvergiftung hängt möglicherweise mit dem erhöhten Zerfall des Gewebseiweißes zusammen.

4. Indican wird nur in unbedeutender Menge von den Geweben aufgenommen, folglich besitzen die Gewebe eine elektive Fähigkeit, einzelne Bestandteile der Stickstoffschlacken aufzunehmen, während sie andere im Blute belassen.

5. Kochsalz wird hauptsächlich in der Haut und in den Muskeln aufgespeichert.

6. Calciumsalze und Cholesterin infiltrieren die nekrobiotischen Herde im Organismus und spielen dabei möglicherweise die Rolle eines Schutzstoffes.

Literatur.

[1]) *Achard* et *Loeper*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1901. — [2]) *Ambard* et *Beaujard*, Semaine med. 1903, S. 133. — [3]) *Bahr*, Über Indicanämie. — [4]) *Bang*, Biochem. Zeitschr. **72**. — [5]) *Becher*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, **129**, **134**. — [6]) *Bornstein* und *J. Kerb*, Biochem. Zeitschr. **126**. — [7]) *Deutsch*, Med. Klinik 1919, Nr. 2. — [8]) *Domagk*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**. — [9]) *Dorner*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **113**. — [10]) *Emmerich* und *Domagk*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 2. — [11]) *Haas*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **119**, **121**. — [12]) *Haas*, Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 31. — [13]) *Jungmann*, Biochem. Zeitschr. **144**. — [14]) *Leva*, Zeitschr. f. klin. Med. **82**. — [15]) *Marie*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1903. — [16]) *Monakow*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**. — [17]) *Padtberg*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **63**. — [18]) *Rabl*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 5. — [19]) *Rohonyi* und *Lax*, Zeitschr. f. klin. Med. **93**. — [20]) *Rona* und *Heubner*, Biochem. Zeitschr. **93**, 135. — [21]) *Rosenberg*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **79**. — [22]) *Rosenberg*, Münch. med. Wochenschr. 1916, Nr. 4, 26. — [23]) *Rothstein*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 7. — [24]) *Strauss, H.*, Therapie d. Gegenw. 1903. — [25]) *Tanaka*, Biochem. Zeitschr. **35**, 38. — [26]) *Wahlgren*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **61**. — [27]) *Widal* et *Lemière*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1903. — [28]) *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **4** und **8**.

Die chemischen Veränderungen der Organe bei mit Nierengiften vergifteten Kaninchen[1]).

Von

M. Wichert, Privatdozent, **A. Jakowlewa** und **S. Pospeloff.**

(Aus der Medizinischen Klinik der I. Universität in Moskau. — Direktor: Prof. *D. Pletnew.*)

(Eingegangen am 10. September 1924.)

In der vorhergehenden Arbeit haben wir darauf hingewiesen, daß die Organe einen umfangreichen Behälter darstellen, in welchem sich verschiedene Harnsubstanzen, besonders bei behinderter Ausscheidung derselben aus dem Organismus, ansammeln können. In 2 von uns untersuchten Fällen von Sublimatvergiftung beim Menschen haben wir bedeutende chemische Veränderungen der Organe gefunden.

Nun ist es wichtig, nachzuweisen, ob bei jeder Verhaltung von Harnsubstanzen im Organismus analoge chemische Veränderungen in den Organen vor sich gehen. Zu diesem Zwecke untersuchten wir die Organe von mit sog. Nierengiften: Sublimat, Chrom- und Uransalze und Cantharidin, vergifteten Kaninchen.

Meist wurde 2 Kaninchen gleichzeitig eine bestimmte Dosis des gleichen Giftes subkutan injiziert. Das eine der beiden Tiere bekam relativ trockenes Futter (Mohrrüben), das andere erhielt Wasser. Das Futter bestand aus 100 g Hafer und 100 g Mohrrüben. Die Tiere wurden am 6., in einigen Fällen am 5. Tage nach der Injektion durch Entblutung getötet und die Organe sofort verarbeitet. Die Rinden- und die Marksubstanz der Niere wurden getrennt untersucht. Es wurde der RN, der Kreatinin-, Indican-, Cholesterin-, Calcium- und Chlorgehalt sowie der Trockenrückstand der Organe bestimmt. Einzelne Organe der Kaninchen, z. B. die Milz und die Nebennieren, sind sehr klein, deshalb wurde hier nur ihr Cholesteringehalt festgestellt. Die Untersuchungsmethode war die in der vorigen Arbeit beschriebene.

Um eine $HgCl_2$-Vergiftung hervorzurufen, injizierten wir 13 mg $HgCl_2$ pro Kilo, jedoch rief diese Dosis meist keine Anurie hervor, wes-

[1]) Vortrag, gehalten in Moskau auf dem Kongreß für Innere Medizin am 3. bis 8. Mai 1924.

halb wir am nächsten Tage noch 10 mg pro Kilo injizierten. Trotzdem trat die Anurie beim I. Kaninchen erst am 5. Tage, beim III. Kaninchen am 3. Tage ein, während beim II. Kaninchen bis zuletzt in genügender Menge Urin ausgeschieden wurde. Vom ersten Tage an wurden im Harn bedeutende Veränderungen beobachtet: sehr viel Eiweiß, große Mengen von Cylindern, Erythrocyten und große Mengen Nierenepithels in allen Stadien des Zerfalls. Beim I. und III. Kaninchen wurde vom 3. Tage an Blutdurchfall beobachtet; bei der Sektion fanden sich außer den üblichen Veränderungen der Nieren bedeutende nekrotische Veränderungen des Dickdarms, die beim II. Kaninchen fehlten. Am 6. Tage waren das I. und II. Kaninchen noch recht munter, sie bewegten sich gut und fraßen genügend, beim III. Kaninchen dagegen war vollständige Prostration eingetreten, es konnte sich kaum bewegen und ging ein, bevor wir es hinreichend entbluten konnten. Aus diesem Versuche können wir ersehen, daß die einzelnen Kaninchen eine sehr verschiedene Toleranz gegen die gleiche Dosis des Giftes zeigen. Das I. Kaninchen erhielt Trockenfutter, das II. und III. bekamen Wasser.

In allen, besonders im III. Falle war der RN des Blutes erhöht. Im I. und II. Falle war auch der Kreatinin- und Indicangehalt erhöht, im III. Falle konnte der Gehalt dieser Substanzen nicht bestimmt werden, da nicht genügend Serum vorhanden war.

In normalen Organen ist nach *Becher*, *Rohonyi* und *Lax* 6—10 mal mehr Reststickstoff enthalten als im Blut. Die Muskeln, das Herz, die Leber, die Milz und die Nieren enthalten 280—300 mg% RN, die übrigen Organe 180—200 mg%. Auf Grund unserer Untersuchungen von Organen normaler Kaninchen können wir die angeführten Ziffern bestätigen.

Im I. und II. Falle konnten wir keine größere Steigerung des RN-Gehalts in den Organen nachweisen. Im I. Fall fanden wir nur in der Marksubstanz der Nieren eine große Menge RN. Im III. Fall war der RN-Gehalt der Organe bedeutend erhöht, besonders in den Muskeln und der Marksubstanz der Nieren.

In normalen Organen schwankt der Kreatiningehalt: in den Lungen zwischen 8—16 mg%, in der Leber 20—40 mg%, in den Nieren 25 bis 50 mg%, in den Muskeln 40—90 mg%.

Indican findet man nur spurweise in den Organen.

Bei Sublimatvergiftung stieg der Kreatiningehalt in den Organen des I. und II. Kaninchens unbedeutend an, beim III. Kaninchen war er sehr stark erhöht. Am meisten Kreatinin fand sich in den Muskeln und der Marksubstanz der Nieren.

Im Vergleich zum Indicangehalt des Serums waren in den Organen nur ganz geringe Mengen desselben enthalten.

Tabelle 1.

Gift	Kaninchen	Organe	RN mg%	Kreatinin mg%	Indican mg%	NaCl mg%	Ca mg%	Cholesterin mg%	H_2O %
$HgCl_2$	I.	Blut	156	2,69	0,96	444	—	254	85,2
		Leber	308	35,00	0,23	413	15,0	180	75,8
		Muskeln . . .	357	64,00	0,14	182	36,9	48	77,6
		Lungen . . .	248	14,00	0,13	410	29,5	96	77,0
		Nierenrinde .	288	29,00	0,21	468	25,0	71	79,9
		Nierenmark .	480	76,00	0,34	690	78,4	247	77,9
		Dickdarm . .	211	18,00	0,18	221	59,0	90	—
		Haut	—	—	—	526	16,0	—	—
		Milz	—	—	—	—	—	250	—
		Nebenniere . .	—	—	—	—	—	—	—
$HgCl_2$	II	Blut	100	2,98	0,72	477	—	118	84,1
		Leber	327	29,00	0,24	308	18,4	204	75,6
		Muskeln . . .	276	74,00	0,09	193	35,7	59	76,9
		Lungen . . .	258	12	0,12	322	—	79	81,7
		Nierenrinde .	302	28	0,16	261	19,1	124	81,8
		Nierenmark .	332	61	0,24	421	34,6	144	81,4
		Dickdarm . .	181	12	0,10	206	19,8	80	—
		Haut	—	—	—	491	17,8	20	—
		Milz	—	—	—	—	—	372	—
		Nebenniere . .	—	—	—	—	—	1520	—
$HgCl_2$	III	Blut	172	—	—	606	—	288	85,0
		Leber	466	57	0,54	248	38,8	216	76,4
		Muskeln . . .	894	115	0,30	168	37,2	31	77,6
		Lungen . . .	526	22	0,38	275	26,4	132	79,9
		Nierenrinde .	625	56	0,44	214	37,5	101	79,8
		Nierenmark .	845	122	0,86	360	87,7	270	80,1
		Dickdarm . .	357	—	—	191	45,2	126	—
		Haut	—	—	—	266	35,7	—	—
		Milz	—	—	—	—	—	270	—
		Nebenniere . .	—	—	—	—	—	910	—
Cr	I	Blut	62	—	—	502	—	—	80,2
		Leber	320	38	0,21	217	20,7	177	78,5
		Muskeln . . .	340	82	0,12	140	13,1	23	77,2
		Lungen . . .	238	20	0,14	355	32,0	148	80,3
		Nierenrinde .	368	41	0,16	392	27,0	68	82,5
		Nierenmark .	480	81	0,24	435	46,0	—	85,2
		Dickdarm . .	—	—	—	—	—	—	—
		Haut	—	—	—	371	23,0	—	—
		Milz	—	—	—	—	—	—	—
		Nebenniere . .	—	—	—	—	—	1127	—

Tabelle 1 (Fortsetzung).

Gift	Kaninchen	Organe	RN mg%	Kreatinin mg%	Indican mg%	NaCl mg%	Ca mg%	Cholesterin mg%	H_2O %
Cr	II	Blut	104	3,4	0,96	510	—	108	82,9
		Leber	700	109	0,39	200	15,0	215	75,3
		Muskeln . . .	650	220	0,09	241	16,2	48	76,9
		Lungen . . .	732	110	0,12	414	43,2	91	78,2
		Nierenrinde .	712	122	0,20	451	49,3	112	79,4
		Nierenmark .	947	210	0,52	639	55,0	150	81,2
		Dickdarm . .	—	—	—	250	—	88	—
		Haut	—	—	—	487	—	—	—
		Milz	—	—	—	—	—	300	—
		Nebenniere. .	—	—	—	—	—	1260	—
Ur	I	Blut	212	21,5	4,8	523	—	96	81,7
		Leber	2333	98	0,32	168	20,7	386	79,2
		Muskeln . . .	1567	216	0,21	196	—	41	79,3
		Lungen . . .	1202	83	0,24	295	31,0	137	79,4
		Nierenrinde .	1215	121	0,32	248	33,9	136	78,3
		Nierenmark .	1864	260	0,72	420	54,1	191	80,9
		Dickdarm . .	—	—	—	122	—	90	—
		Haut	—	—	—	632	—	—	—
		Milz	—	—	—	—	—	270	—
		Nebenniere. .	—	—	—	—	—	1457	—
Ur	II	Blut	184	8,16	1,82	520	—	87	82,0
		Leber	2100	102	0,52	180	15,0	409	75,5
		Muskeln . . .	1841	181	0,14	129	—	52	77,7
		Lungen . . .	1712	71	0,14	402	44	—	79,8
		Nierenrinde .	1400	91	0,28	128	—	144	80,0
		Nierenmark .	2347	140	0,64	277	40,2	189	82,0
		Dickdarm . .	—	—	—	96	—	87	—
		Haut	—	—	—	307	15,3	—	—
		Milz	—	—	—	—	—	209	—
		Nebenniere. .	—	—	—	—	—	1826	—
Cantharidin	I	Blut	215	—	—	510	—	141	81,8
		Leber	1050	82	0,28	251	23,0	160	74,0
		Muskeln . . .	1700	188	0,09	90	15,0	34	77,3
		Lungen . . .	1471	78	0,08	183	36,0	80	77,0
		Nierenrinde .	1750	137	0,16	123	17,2	25	81,8
		Nierenmark .	2402	206	0,28	479	—	63	85,2
		Dickdarm . .	—	—	—	—	—	—	—
		Haut	—	—	—	386	—	—	—
		Milz	—	—	—	—	—	169	—
		Nebenniere. .	—	—	—	—	—	2030	—

Tabelle I (Fortsetzung).

Gift	Kaninchen	Organe	RN mg%	Kreatinin mg%	Indican mg%	NaCl mg%	Ca mg%	Cholestrin mg%	H_2O %
Kantharidin	II	Blut	195	1,9	1,28	512	—	174	82,0
		Leber	770	84	0,30	305	39,0	211	76,2
		Muskeln . . .	1050	144	0,10	108	11,0	39	75,6
		Lungen . . .	1170	109	0,13	146	29,0	88	76,5
		Nierenrinde .	1600	143	0,22	139	18,8	63	80,3
		Nierenmark .	2310	154	0,43	351	26,1	72	82,0
		Dickdarm . .	—	—	—	—	—	—	—
		Haut	—	—	—	—	—	—	—
		Milz	—	—	—	—	—	170	—
		Nebenniere. .	—	—	—	—	—	2127	—

Chromsaures Kalium wurde den Kaninchen in einer Dosis von 12 mg pro Kilo injiziert. Die Anurie trat beim I. Kaninchen erst am 5., beim II. Kaninchen am 3. Tage ein. Vom 1. Tage an fanden sich Veränderungen im Harn; Eiweiß, Cylinder und Nierenepithel, aber der Niederschlag war nicht so reichlich, wie bei der Sublimatvergiftung. Beide Kaninchen waren am 6. Tage sehr schwach, fraßen nicht mehr und bewegten sich nur mit Mühe; sie wurden getötet. Das II. Kaninchen erhielt kein Wasser, das I. dagegen soviel es wollte.

Bei beiden Kaninchen war der RN im Blute erhöht. Im I. Falle aber nur unbedeutend. Das Blut des II. Kaninchens enthielt bedeutende Mengen Kreatinin und Indican. In den Organen des I. Kaninchens war der RN-Gehalt nicht sehr stark erhöht. In den Muskeln und der Rindensubstanz der Nieren war der RN-Gehalt gesteigert, noch größer war er in der Marksubstanz der Nieren. Im II. Falle wurde eine bedeutende Stauung von Stickstoffschlacken in den Organen beobachtet: in der Marksubstanz der Nieren erreichte der RN 947 mg%, auch in den anderen Organen überstieg er 700 mg%. Auch der Kreatingehalt war erhöht, besonders im 2. Falle. Der Indicangehalt der Organe war fast unverändert.

Um eine Vergiftung mit salpetersaurem Uran hervorzurufen, wurde den Tieren 10 mg pro Kilo dieses Giftes injiziert. Die Anurie trat in beiden Fällen schon am 2. Tage ein. Der am 1. Tage gesammelte Urin enthielt Eiweiß, Erythrocyten, Zylinder und Nierenepithel, aber nicht so reichlich wie bei der Sublimatvergiftung. Am 4. Tage wurden die Kaninchen schon schlaff und fraßen nicht mehr, am 6. Tage waren sie sehr schwach und wurden getötet. Das I. Kaninchen erhielt kein Wasser, das II. Kaninchen bekam genügend zu trinken.

In beiden Fällen war der RN-, der Kreatinin- und der Indicangehalt des Blutes stark erhöht, besonders im I. Fall erreichten das Kreatinin und Indican bedeutende Werte. Bei der Sektion wurde beim I. Kaninchen

ein geringer Ascites (etwa 10 ccm) und ein doppelseitiger Hydrothorax (etwa 25 ccm) gefunden. Die Oedemflüssigkeit enthielt viel Stickstoffschlacken RN bis 200 mg%, Kreatinin 15,1 mg%, Indican 3,8 mg%.

In beiden Fällen ist der RN in den Organen stark erhöht: in allen Organen übersteigt er 1000 mg%, und in der Leber und der Marksubstanz der Niere geht er über 2000 mg% (bis 2347 mg%). Auch der Kreatiningehalt der Organe war bedeutend erhöht, während auch in diesen Fällen das Indican der Organe, trotz bedeutender Steigerung desselben im Blute keine hohen Werte erreichte.

Kantharidin wurde in Essigäther gelöst und den Kaninchen in einer Dosis von 0,8 mg pro Kilo subkutan injiziert. Kantharidin wird von Kaninchen sehr schlecht vertragen, es bekommt leicht Krämpfe und geht ein. Wir verloren 4 Kaninchen, bevor wir ein befriedigendes Resultat erhielten. Bei beiden Tieren stellte sich trotz wiederholter Injektionen keine Anurie ein; dem I. Kaninchen wurde am 3. Tage noch 0,2 mg pro Kilo und dem II. Kaninchen am 3. und 4. Tage je 0,2 mg pro Kilo injiziert. Es wurde die ganze Zeit genügend Urin ausgeschieden, und zwar 160—220 ccm pro Tag, sogar von dem auf Trockenfutter gesetzten Kaninchen. Der Harn enthielt Eiweiß, Erythrocyten, wenig Zylinder und Nierenepithelzellen. Das I. Kaninchen bekam Trockenfutter, das II. erhielt Wasser. Das II. Kaninchen hatte nach der ersten Injektion von Kantharidin und am dritten Tage heftige Krämpfe, das I. Kaninchen hatte nur einen viel weniger starken Krampfanfall. Nach der zweiten Kantharidininjektion fühlten die Tiere sich schlecht, fraßen fast nichts und bewegten sich wenig. Am 5. Tage war das II. Kaninchen sehr schwach und ging ein, bevor wir die Entblutung vornehmen konnten. Das I. Kaninchen bekam am 6. Tage Krämpfe und wurde unverzüglich getötet.

Der RN-Gehalt des Blutes war in beiden Fällen stark erhöht. Auch der Kreatinin- und Indicangehalt waren im 2. Falle erhöht, im 1. Falle konnte er wegen Blutmangels nicht festgestellt werden. Der Reststickstoff der Organe war besonders im 1. Falle stark gesteigert, er überstieg in allen Organen 1000 mg% und erreichte in der Markschicht der Niere 2310—2402 mg%. Der Kreatiningehalt der Organe war auch in beiden Fällen erhöht, der Indicangehalt war gering.

Der Harn enthielt recht bedeutende Mengen N, sie schwankten zwischen 0,5—0,8% auf 160—220 ccm Urin.

Bei Vergiftungen mit verschiedenen Nierengiften konnten wir in den Organen größere oder geringere Stauungen von Stickstoffschlacken nachweisen. Die Steigerung des RN-Gehalts der Organe ist auf zweierlei Ursachen zurückzuführen, erstens auf die durch Störungen der Harnausscheidung hervorgerufene Stauung von Stickstoffschlacken im Organismus, zweitens auf den durch das eingeführte Gift, vielleicht auch durch endogen gebildete Giftstoffe hervorgerufenen Zerfall des Gewebseiweißes.

Einzelne der von uns angewandten Gifte rufen offenbar keinen sehr starken Zerfall des Gewebeeiweißes hervor und die Stauung der Stickstoffschlacken entsteht in diesen Fällen wohl hauptsächlich durch die Störung der Harnausscheidung. Zu dieser Gruppe von Giften gehören das Sublimat und die Chromsalze. Bei den mit diesen Substanzen vergifteten Tieren erhielten wir keine bedeutende Stauung des RN in den Geweben, wenn die Diurese nicht stark gestört war ($HgCl_2$-Vergiftung — Fall I und II, Chromsalzvergiftung — Fall I). Aber im Fall III von Sublimatvergiftung und Fall II von Chromsalzvergiftung, wo die Anurie bald nach der Injektion eintrat, war die Menge des RN in den Organen bedeutend erhöht. In den früher von uns beobachteten Fällen von Sublimatvergiftung beim Menschen stellten wir auch bei dem Patienten, der am 9. Tage starb, eine größere Anhäufung von RN in den Organen fest, als bei der Patientin, die am 6. Tage starb, da im 1. Falle die Periode, in der die Stauung von Stickstoffschlacken vor sich ging, länger war, als im 2. Bei der Vergiftung mit diesen Substanzen kommt es wohl auch zu einem Zerfall der Eiweißmoleküle in den Geweben, doch spielt er keine große Rolle.

Uransalze und besonders Kantharidin rechnen wir zu der Gruppe von Giftstoffen, die einen bedeutenden Eiweißzerfall in den Geweben hervorrufen können. Im Falle einer Vergiftung mit diesen Substanzen hängt die Anhäufung des RN in den Geweben nicht nur mit der durch ungenügende Nierenfunktion hervorgerufenen Stauung von Stickstoffschlacken, sondern auch mit dem Eiweißzerfall in den Geweben zusammen. Obgleich bei der Vergiftung mit Uransalzen die Anurie sehr bald eintritt und nicht nur bedeutende Mengen von RN im Blute enthalten sind, sondern auch große Mengen von Kreatinin und Indican, was eigentlich auf ungenügende Ausscheidung von Stickstoffschlacken aus dem Organismus hinweist, da Indican wohl kaum in größerer Menge in den Geweben (auf metabolischen Wege) gebildet wird, so ist die Anhäufung von RN in den Geweben für eine so kurze Periode von Anurie doch unverhältnismäßig groß und kann nicht nur durch eine Retention von Stickstoffschlacken infolge ungenügender Nierenfunktion erklärt werden. Am 5. Tage der Anurie bei Uransalzvergiftung erreichte der RN-Gehalt der Organe des Kaninchens dieselbe Höhe wie in dem Falle von Sublimatvergiftung beim Menschen am 9. Tage der Anurie. Daraus geht hervor, daß bei Vergiftung mit Uransalzen die Anhäufung von RN in den Geweben zum Teil darauf zurückzuführen ist, daß das Gewebeeiweiß in kleinere Moleküle zerfällt.

Eine wichtige Rolle spielt dieser Umstand bei der Vergiftung mit Kantharidin, das auf Kaninchen besonders stark wirkt. Schon in kleinen Dosen kann es große Schwäche und Krämpfe hervorrufen, und oft gehen die Tiere schnell zugrunde. Die Retention von Stickstoffschlacken im Organismus infolge von ungenügender Nierenfunktion kommt offen-

bar erst in 2. Linie in Betracht, da in unseren Fällen keine Anurie beobachtet wurde und der ausgeschiedene Harn recht viel Stickstoff enthielt. Dagegen war die Anhäufung des RN in den Organen sehr bedeutend, besonders, wenn man die kurze Dauer der Erkrankung (5 Tage) in Betracht zieht. Daraus schließen wir, daß bei Kantharidinvergiftung die Stauung des RN in den Geweben hauptsächlich durch den gesteigerten Eiweißzerfall in denselben hervorgerufen wird. Auch *Domack* hat am Herzmuskel des Menschen bei Zerfall des Lebergewebes eine starke Steigerung des RN (bis 1600 mg%) beobachtet; dabei war die Nierenfunktion nicht gestört.

Eine Steigerung des RN im Blute ruft nicht immer eine merkliche Steigerung des RN in den Organen hervor, obgleich die Stickstoffschlakken leicht in die Gewebe eindringen (*Becher*, *Monakow* u. a.). *Rohonyi* und *Lax* beobachteten bei Urämie einen bedeutend erhöhten RN-Gehalt des Blutes, während der RN-Gehalt der Leber nicht besonders erhöht war. Im Fall I und II von $HgCl_2$-Vergiftung beim Kaninchen fanden wir auch eine bedeutende Steigerung des RN im Blute, während der RN der Gewebe wenig verändert war.

Die Steigerung des Indicangehaltes im Blut, bei unverändertem Gehalt desselben in den Geweben (obgleich der RN der Gewebe bedeutend erhöht ist) weist auf eine besondere elektive Fähigkeit der Gewebe, einzelne Substanzen aufzunehmen und aufzuspeichern, andere dagegen im Blute zu belassen, hin. Offenbar stauen sich in den Geweben die endogenen Stickstoffsubstanzen: Harnstoff, Kreatinin, während Indican nicht in größerer Menge in die Gewebe oder sogar in die Flüssigkeiten des Organismus, wie Galle und Lumbalflüssigkeit, eindringen kann, da es eine exogene Substanz ist, die sich im Darm bildet. In der Lumbalflüssigkeit wurde Indican nur bei bedeutender Insuffizienz der Nieren und auch dann erst kurz vor dem Tode des Patienten nachgewiesen.

Die Organe enthalten weniger NaCl als das Blut. Die Haut und die Lungen enthalten 200—300 mg%, die Nieren 200—250 mg%, die Muskeln 100—150 mg% NaCl.

Kochsalz kann sowohl in trockenem Zustande wie auch in Verbindung mit Wasser in die Gewebe eindringen. NaCl wird hauptsächlich in der Haut, dem Blut, den Nieren und den Lungen aufgespeichert. *Leva* beobachtete bei mit Uransalz vergifteten Tieren, die Wasser erhalten hatten, hauptsächlich eine Anhäufung von NaCl in der Ödemflüssigkeit und im Blute, während bei Tieren, die nur Trockenfutter erhalten hatten, das Kochsalz hauptsächlich in den Geweben aufgespeichert wurde. *Bornstein* und *Kerb* beobachteten bei mit Sublimat vergifteten Ratten, daß das im Organismus zurückbleibende Kochsalz hauptsächlich in den Muskeln und in der Haut aufgespeichert wurde, wobei der H_2O-Gehalt der Muskeln unverändert blieb, während derjenige des Blutes, der Lungen und der Haut stieg.

Bei Kantharidinvergiftung war die Stauung des NaCl in den Geweben weniger groß als bei $HgCl_2$-Vergiftung. Außerdem beobachteten dieselben Autoren bei Kantharidinvergiftung eine Verschiebung des Wassergehaltes in den verschiedenen Organen: der Wassergehalt der Haut stieg, während er in den anderen Organen fiel.

Bei unserem I. mit Sublimat vergifteten Kaninchen, das nur Trockenfutter erhielt, beobachteten wir eine bedeutende Steigerung des Prozentgehaltes des NaCl in den Organen. Besonders viel Kochsalz wurde in der Haut (bis 526 mg%) und in der Marksubstanz der Niere (bis 690 mg%) gefunden. Der Wassergehalt der Organe war nur unbedeutend erhöht. Beim II. und III. Kaninchen, die genügend Wasser erhalten hatten, wurde keine Steigerung des NaCl in den Organen festgestellt, nur im II. Fall wurde eine Steigerung des NaCl in der Haut bis 491 mg% beobachtet. In allen 3 Fällen war der Prozentgehalt des NaCl in den Muskeln mehr oder weniger erhöht, aber nicht so bedeutend wie in der Haut. Die Wassermenge in den Organen des II. und III. Kaninchens war erhöht. Bei allen 3 Kaninchen wurde eine leichte Hydrämie des Blutes beobachtet, aber der Prozentgehalt des NaCl war nicht gesteigert.

Bei Vergiftung mit Chromsalzen war beim I. Kaninchen, das Wasser erhielt, keine bedeutende Steigerung des Prozentgehaltes an NaCl in den Organen eingetreten, während der Wassergehalt erhöht war. Nur in den Nieren und in der Haut war der NaCl-Gehalt erhöht. Beim II. Kaninchen, das kein Wasser erhielt, war der NaCl-Gehalt bedeutend höher, besonders in der Marksubstanz der Nieren, wo er 639 mg%, und in der Haut, wo er 487 mg% erreichte. Der NaCl-Gehalt der Muskeln war im II. Falle sehr groß. Der Wassergehalt der Organe war wenig gesteigert. Auf den NaCl-Gehalt der Organe konnte der Grad der Ausscheidung desselben durch den Urin, d. h. der Termin des Eintritts der Anurie, von Einfluß sein. Im Blut war der Prozentgehalt des NaCl unverändert, eine Hydrämie lag nicht vor.

Bei Uransalzvergiftung wurde beim I. Kaninchen, das kein Wasser erhielt, eine Wasseransammlung in der Pleurahöhle und dem Bauchfell beobachtet. Der H_2O-Gehalt der Organe war auch etwas erhöht. Der Prozentgehalt des NaCl war in den Muskeln, dem Nierenmark und besonders in der Haut bis 632 mg% erhöht, in der Leber dagegen war wenig Kochsalz enthalten. Beim II. Kaninchen, das genügend Wasser erhielt, wurde keine Anhäufung des NaCl in den Organen gefunden. Sogar in der Haut war der NaCl-Gehalt normal, bis 307 mg%. Der H_2O-Gehalt der Organe war etwas erhöht.

Der NaCl-Gehalt des Blutes war in beiden Fällen recht hoch, eine Hydrämie wurde nicht festgestellt. Beim I. Kaninchen enthielt die Ödemflüssigkeit 548 mg% NaCl, also mehr als das Blut.

Bei Kantharidinvergiftung wurde keine Anhäufung von NaCl in den Organen beobachtet. Nur beim I. Kaninchen, das Trockenfutter bekam,

war der Prozentgehalt im Nierenmark und auch ein wenig in der Haut erhöht. Die Lungen und Muskeln dagegen enthielten nur wenig Kochsalz. Außer in den Nieren und besonders deren Marksubstanz, die viel H_2O enthielt, war der Wassergehalt der Organe nicht erhöht. Im Blute waren der Kochsalz- und Wassergehalt normal.

Es könnte an der guten Diurese liegen, daß bei Kantharidinvergiftung der Prozentgehalt des NaCl in den Organen nicht gesteigert ist.

Hieraus geht hervor, daß das im Organismus zurückbleibende Kochsalz sich hauptsächlich in der Haut ansammelt, doch wird auch in den Muskeln viel Kochsalz abgelagert. Obgleich der Prozentgehalt des NaCl in den Muskeln verhältnismäßig nur wenig steigt, muß doch, bei dem großen Gewicht der Muskeln, die absolute Kochsalzmenge, die sich in ihnen ablagert, sehr groß sein.

Es ist ersichtlich, daß zwischen der Steigerung des Prozentgehalts des NaCl und der Wasserstauung in den Organen ein Zusammenhang besteht. Die Kaninchen, denen Wasser in genügender Menge zugeführt wurde (bei Sublimatvergiftung Kaninchen I und III, bei Chromsalzvergiftung Kaninchen I, bei Uransalzvergiftung Kaninchen II), zeigten im allgemeinen keine Steigerung des Prozentgehalts des NaCl in den Organen. Nur in einzelnen Organen dieser Kaninchen war der Prozentgehalt des NaCl erhöht (bei Sublimatvergiftung in der Haut des Kaninchens II, bei Chromsalzvergiftung in der Markschicht der Niere und der Haut des Kaninchens I). Die H_2O-Menge war in den Organen dieser Kaninchen erhöht, wodurch möglicherweise die Steigerung des Prozentgehalts des NaCl in den Organen ausgeglichen wurde. Bei den auf Trockenfutter gehaltenen Kaninchen ließ sich dagegen eine bedeutende Steigerung des NaCl-Gehalts der Gewebe feststellen, während der Wassergehalt derselben nicht nennenswert erhöht war.

In normalen Organen schwankt der Gehalt an Calciumsalzen: die Muskeln enthalten 10—20 mg%, die Haut 10—15 mg%, die Leber, die Nieren, die Lungen 25—40 mg% CaO.

Beim I. und III. mit $HgCl_2$ vergifteten Kaninchen fanden sich in der Marksubstanz der Nieren und im Dickdarm, d. h. in Organen, wo sich ein nekrotischer und nekrobiotischer Prozeß entwickelt hatte, bedeutende Ca-Ablagerungen; beim II. mit Sublimat vergifteten Kaninchen fehlten die nekrotischen Prozesse, daher wurden keine Ca-Ablagerungen gefunden. Beim III. Kaninchen wurde auch eine geringe Steigerung des Ca-Gehaltes der Haut beobachtet. Die Vergiftung mit anderen Giften rief keine größere Störung im Ca-Stoffwechsel hervor. Bei Vergiftung mit Uran- und Chromsalzen war der Prozentgehalt an Ca in der Marksubstanz der Nieren erhöht.

Beim I. und besonders beim III. mit Sublimat vergifteten Kaninchen wurde eine bedeutende Steigerung der Cholesterinmenge im Blute und

des Cholesteringehalts im Nierenmark und im Dickdarm beobachtet. Beim II. Kaninchen war der Cholesteringehalt in der Marksubstanz der Nieren erhöht.

Bei Vergiftung mit Chrom- und Uransalzen ließ sich keine Steigerung des Cholesterins im Blute nachweisen. Bei den mit Uransalz vergifteten Kaninchen wurde erhöhter Cholesteringehalt in der Leber und dem Nierenmark beobachtet, beim II. mit Chromsalz vergifteten Kaninchen war auch der Cholesteringehalt des Nierenmarks erhöht. Bei Kantharidinvergiftung wurde keine Steigerung des Cholesterins in den Organen gefunden, aber im 2. Falle wurden größere Mengen von Cholesterin im Blute nachgewiesen. Der Cholesteringehalt der Nebennieren war recht bedeutend, besonders bei den mit Kantharidin vergifteten Kaninchen.

Bei der Entwicklung nekrotischer Prozesse spielt das Cholesterin im Organismus eine bedeutende Rolle, indem es sich hauptsächlich in den veränderten Teilen desselben festsetzt. Auf diese Eigenheit des Cholesterins haben wir bereits in der vorigen Arbeit hingewiesen. Auch die Calciumsalze lagern sich in den Teilen des Organismus ab, wo eine Zerstörung lebender Elemente vor sich geht. Besonders deutlich kann man die Neigung des Cholesterins und Calciums, sich in den veränderten Geweben abzulagern, bei Sublimatvergiftung beobachten. In diesen Fällen lagern sich sowohl Cholesterin wie Calcium in der Marksubstanz der Nieren und im Dickdarm ab, falls in diesen Organen nekrobiotische oder nekrotische Prozesse vorhanden sind (Kaninchen I und III). An den Organen der Kaninchen haben wir keine so bedeutenden Veränderungen gefunden, wie an den Organen der an Sublimatvergiftung gestorbenen Menschen, da die Krankheitsdauer bei den Menschen länger war, als bei den Tieren. Die Wirkung des Giftes allein ist aber noch nicht genügend, um eine bedeutendere Cholesterin- und besonders Calciuminfiltration der Organe hervorzurufen. Im 2. Fall von Sublimatvergiftung beim Kaninchen fanden wir nur eine mäßige Anhäufung von Cholesterin in der Marksubstanz der Niere und im Dickdarm, während Calciumablagerungen ganz fehlten. Das Fehlen einer Calcium- und einer bedeutenderen Cholesterininfiltration in diesem Falle erklärte sich dadurch, daß in den genannten Organen keine nekrobiotischen Veränderungen vorhanden waren. Eine Cholesterininfiltration wird leichter hervorgerufen als eine Infiltration mit Calciumsalzen. Ein erhöhter Cholesteringehalt fand sich auch in den Nieren der Kaninchen bei Chrom- und Uransalzvergiftung, ebenso in der Leber bei Uransalzvergiftung. In diesen Fällen war die Leber auch makroskopisch stark verändert, sie war von lockerer Konsistenz und gelber Farbe (Fettinfiltration). Bedeutende Calciuminfiltrationen wurden bei diesen Vergiftungen nicht beobachtet. Möglicherweise genügen nekrobiotische Veränderungen, um ein Cholesterininfiltrat hervorzurufen, während ausgesprochene nekrotische Ver-

änderungen nötig sind, damit ein Calciuminfiltrat entsteht. Bei Kantharidinvergiftung konnte keine Cholesterininfiltration nachgewiesen werden, obgleich im ganzen Organismus bedeutende Veränderungen und starker Gewebszerfall (bedeutende Steigerung des RN) gefunden wurde. Daraus geht hervor, daß nicht alle Veränderungen in den Geweben Cholesterinablagerungen hervorrufen. sondern nur Veränderungen von ganz bestimmter Art. Da Cholesterin und Calciumsalze sich nur in veränderten Geweben ablagern, so ist anzunehmen, daß die Infiltration mit diesen Substanzen eine Schutzmaßregel des Organismus ist, da Cholesterin und Calcium verschiedene Substanzen binden und unschädlich machen können. Mit dieser Frage werden wir uns in einer anderen Arbeit ausführlich beschäftigen.

Hydraemie wurde nur bei Sublimatvergiftung beobachtet, während sie bei anderen Giften fehlte.

Der Wassergehalt der Organe stieg bei Sublimat- und Chromsalzvergiftung bei denjenigen Kaninchen, die Wasser erhielten. Am meisten sammelte sich H_2O in den Lungen und Nieren an. Bei Uransalzvergiftung stieg der Wassergehalt der Organe wenig, am meisten noch in den Nieren.

Bei Kantharidinvergiftung stieg der H_2O-Gehalt nur in den Nieren, besonders in der Marksubstanz derselben.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen in den Nieren bei verschiedenen Vergiftungen werden in einer besonderen Arbeit behandelt werden.

Zusammenfassung.

1. Die Stauung von RN im Gewebe bei Sublimat- und Chromsalzvergiftung wird hauptsächlich durch die Verhaltung der Stickstoffschlacken infolge gestörter Nierenfunktion hervorgerufen. Bei Uransalz- und besonders bei Kantharidinvergiftung ist der erhöhte RN-Gehalt der Gewebe auch auf den gesteigerten Eiweißzerfall in denselben zurückzuführen.

2. Die Gewebe haben die elektive Fähigkeit, einzelne Stickstoffsubstanzen (Harnstoff, Kreatinin) aus dem Blute aufzunehmen und andere (Indican) in demselben zu belassen.

3. NaCl wird hauptsächlich in der Haut und in den Muskeln aufgespeichert.

4. Calcium und Cholesterin infiltrieren die nekrobiotischen Herde im Organismus.

5. Hypercholesterinaemie wird hauptsächlich bei Sublimatvergiftung beobachtet.

Literatur.

[1]) *Becher*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, **129**, **134**. — [2]) *Bornstein* und *Kerb*, Biochem. Zeitschr. **126**. — [3]) *Domagk*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**. — [4]) *Leva*, Zeitschr. f. klin. Med. **82**. — [5]) *Rohonyi* und *Lax*, Zeitschr. f. klin. Med. **93**. — [6]) *Wichert* und *Jakowlewa*, Arch. f. klin. und exp. Med. 1924, Nr. 5—6 (russisch).

Klinische Beobachtungen bei Cholesterinämie und Bilirubinämie[1]).

Von

M. Wichert, Privatdozent und **A. Russjajewa-Oparina †.**

(Aus der Medizinischen Klinik der I. Universität Moskau. — Direktor: Prof. *D. Pletnew.*)

(Eingegangen am 10. September 1924.)

Der Cholesterin- und der Bilirubinstoffwechsel stehen in engem Zusammenhang mit der Sekretionstätigkeit der Leber; ist diese gestört, so kann eine Stauung der genannten Substanzen im Blute zustande kommen. Während jedoch das Cholesterin eine aktive Rolle im Organismus spielt, ist das Bilirubin ein bereits verarbeiteter, dem Organismus nicht mehr nötiger Stoff, d. h. eine Schlacke.

Bis jetzt ist die Streitfrage, ob der Organismus selbständig Cholesterin bilden kann oder ob dasselbe nur mit der Nahrung in den Organismus gelangt, noch nicht endgültig entschieden. *Chauffard* und seine Schüler (*Laroche*, *Bernard*, *Grigaut*) nehmen an, daß das Cholesterin endogen in der Rindenschicht der Nebenniere, in den Corpora lutea des Ovars und in der Milz entstehen kann. Dagegen stehen *Aschoff* und seine Schule auf dem Standpunkt, daß das Cholesterin nur auf exogenem Wege, und zwar mit der Nahrung in den Organismus gelangt und daß die Nebennieren und die Corpora lutea bloß die Lagerstellen sind, in welchen das Cholesterin abgelagert wird.

Im Blute zirkuliert das Cholesterin zum Teil als freier Körper, zum Teil als Ester, und zwar meist als Oleinsäureverbindung. Außerdem findet sich im Blute noch eine geringe Menge Oxycholesterin.

Das Cholesterin spielt eine wichtige Rolle im Organismus, da es zu den Schutzstoffen desselben gehört, welche zum Kampf mit verschiedenen Schädlichkeiten unbedingt notwendig sind. Diese Anschauung wird durch eine Reihe von Tatsachen bestätigt: das Cholesterin verzögert den Zerfall der Erythrozyten unter dem Einflusse von Saponin (*Ransom*), es bindet das Gift der Otter (*Physalix* und *Delegenne*) und der

[1]) Vortrag, gehalten in Moskau auf dem VII. Kongreß für innere Medizin, 3. bis 8. V. 1924.

Kobra (*Minz*), sowie das Tetanustoxin (*Ignatowski*). Das Cholesterin ist ferner von Wichtigkeit für die Bildung von Antitoxinen bei gewissen Infektionskrankheiten, z. B. beim Typhus, beim Paratyphus (*Etienne, Chauffard, Hochmeister, Henes, Obakewitsch*). Das Cholesterin wird in nekrobiotischen Herden abgelagert, welche im Organismus unter dem Einflusse verschiedener Schädlichkeiten entstehen, z. B. in der Aorta und den Gefäßen bei Atheromatose, in nekrotischen und nekrobiotischen Herden bei der Sublimatvergiftung (*Wichert* und *Jakowlewa*).

Eine Erhöhung des Cholesteringehaltes im Blute kann unter dem Einflusse verschiedener Ursachen beobachtet werden: 1. bei lipoidreicher Nahrung, z. B. bei Diabetes; 2. bei Störungen des Cholesterinstoffwechsels, z. B. bei Xanthomen und bei gewissen Formen der Cholezystitis; 3. bei nekrobiotischen Veränderungen in einzelnen Körperregionen, z. B. bei Atheromatose, bei Sublimatvergiftung, bei Nierentuberkulose, bei Nephrosen, bei Amyloidniere, bei Gicht; 4. bei Intoxikationen und Infektionen, wie z. B. bei Uraemie, während der Narkose, während der Rekonvaleszenz nach Infektionskrankheiten, z. B. nach Typhus und Paratyphus; 5. bei Störungen der Ausscheidung des Cholesterins aus dem Organismus infolge einer Erkrankung der Leber oder der ausführenden Gallenwege.

In gewissen Fällen ist der erhöhte Cholesteringehalt des Blutes nur ein vorübergehender; ist die Hypercholesterinaemie nicht mehr nötig, so verschwindet sie, und der Gehalt im Blute wird wieder normal; in anderen Fällen zeigt der Cholesteringehalt des Blutes dauernd hohe Werte. *Chauffard, Laroche* und *Grigaut* unterscheiden 2 Arten der Hypercholesterinaemie: eine „passive Stauungshypercholesterinaemie", welche durch eine Störung der Ausscheidung in der Leber hervorgerufen wird und eine „aktive Cholesterinaemie", welche bei erhöhter Tätigkeit der Nebennieren entsteht.

Wir bezeichnen das Cholesterin, welches im Blute infolge einer Störung der Ausscheidung durch die Leber zurückgehalten wird, als „Retentionscholesterin" (R-Chol) analog dem Retentionsstickstoff (RN), dagegen das Cholesterin, welches in anderen Fällen im Blute auftritt und aus den Cholesterindepots im Körper stammt, als „Schutz- oder Infiltrationscholesterin" (I-Chol.), da es meist in pathologisch veränderten Teilen des Organismus abgelagert wird und zur Bindung schädlicher Substanzen dient.

Ein verminderter Cholesteringehalt des Blutes wird bei allgemeiner Schwäche des Organismus, im Alter, bei Kachexie, Inanition, bei schwerer Anaemie und während septischer Prozesse angetroffen.

Das Bilirubin ist, wie oben bereits bemerkt, ein Produkt endogenen Ursprungs, welches aus dem Hämoglobin des Blutes gebildet wird (*Stadelmann* und *Gorodeki, Küster*). Über den Ort, wo das Bilirubin

entsteht, ist ein lebhafter Streit entstanden. Während *Naunyn*, *Minkowski* und deren Schüler die Anschauung vertreten, daß das Bilirubin nur in der Leber gebildet werden kann, stehen *Chauffard*, *Aschoff* und ihre Schule auf dem Standpunkte, daß es auch an anderen Orten außerhalb der Leber entstehen kann. Nach *Aschoff* wird das Bilirubin im retikulo-endothelialen Gewebe gebildet, in welchem auch der Cholesterinstoffwechsel vor sich geht, da dieses Gewebe Lipoide ansammeln kann. In der Leber geht die Bilirubinbildung nur in den Kupfferschen Sternzellen vor sich, während die Leberzellen nur die Ausscheidung besorgen.

Beachtenswert ist die Hypothese von *Eppinger* bezüglich der Bilirubinbildung: die außerhalb der Leber gelegenen Zellen des retikuloendothelialen Apparates, besonders die Sinuszellen der Milz, bereiten die Erythrozyten zum Zerfalle vor; das Hämoglobin der entsprechend vorbereiteten Erythrozyten geht im retikuloendothelialen Apparate der Leber, d. h. in den Kupfferschen Sternzellen in Bilirubin über.

Bei verschiedenen Erkrankungen zirkuliert das Bilirubin im Blute; dieses verhält sich, wie aus den Untersuchungen von *Hijmans v. d. Bergh* hervorgeht, der Ehrlichschen Diazoreaction gegenüber verschieden. In einigen Fällen erhält man sofort nach Zusatz des Reaktivs eine rotviolette Färbung (direkte Reaktion), in anderen stellt sich die Färbung erst nach Zusatz von Alkohol ein (indirekte Reaktion), in einer dritten Gruppe schließlich wird die gleich nach Zusatz des Reaktivs eintretende Färbung stärker und erreicht ihr Maximum nach Zusatz von Alkohol (zweiphasige Reaktion). Daher nehmen einige Autoren an, daß das Bilirubin in einem Teile der Fälle in freiem Zustande im Blute enthalten ist, in anderen Fällen dagegen Verbindungen mit anderen Substanzen bildet: und zwar nach *Gruneberg* mit Alkalien, nach *Levi-Crailsheim* mit Eiweiß. *Lepehne* hat die Vermutung ausgesprochen, daß die direkte Diazoreaktion durch ein Bilirubin hervorgerufen wird, welches sich im Blute infolge eines Stauungsikterus angesammelt hat und welches die Leberzellen bereits passiert hat und infolge abermaliger Resorption aus der Leber und den Gallengängen wieder ins Blut gelangt ist. Die indirekte Diazoreaktion gibt ein Bilirubin, welches außerhalb der Leber gebildet worden ist und die Leberzellen nicht passiert hat (funktionelles, dynamisches Bilirubin). Das sog. mechanische und das dynamische Bilirubin unterscheiden sich auch in anderer Weise voneinander: das mechanisch entstandene Bilirubin gibt mit salpetriger Säure leicht eine grüne Färbung, wird vom Eiweißniederschlag bei Zusatz von Alkohol leichter adsorbiert und löst sich schwerer in Chloroform.

Doch sind nicht alle Autoren mit dieser Einteilung des Bilirubins in mechanisches und dynamisches einverstanden, so daß diese Frage zunächst noch strittig ist (*Retzlaff*, *Rosenthal* u. a.).

Eine Erhöhung des Bilirubingehaltes im Blute wird bei den allerverschiedensten mechanischen Hindernissen in den Gallenausführungsgängen, beginnend von den allerfeinsten Gängen bis zum Ausgang des D. choledochus angetroffen. Eine Stauung des Bilirubins im Blute kann auch durch eine Erkrankung der Leberzellen selbst zustande kommen, wenn die Sekretionstätigkeit derselben geschädigt wird. Meist gibt in diesen Fällen das im Blute zirkulierende Bilirubin die direkte Diazoreaktion, doch geht diese, wenn der Ikterus im Abklingen ist, nicht selten in die zweiphasige oder gar in die indirekte Reaktion über.

Die Bilirubinämie bei hämolytischem Ikterus, bei Malaria, bei hypertrophischer Leberzirrhose und infolge großer Hämatome ist durch das Bilirubin bedingt, welches die indirekte Reaktion gibt. Die zweiphasige Reaktion stellt sich bei Ikterus ein, welcher als Folge einer Stauung bei Herzmuskelinsuffizienz und besonders bei Stauung im kleinen Kreislauf und ferner bei Veränderungen des Leberparenchyms nach anhaltendem mechanisch bedingten Ikterus auftritt.

Das retikuloendotheliale System ist also in hohem Maße an der Bildung des Bilirubins und am Stoffwechsel des Cholesterins beteiligt, während die Leberzellen diese beiden Substanzen aus dem Organismus ausscheiden. Bei der Ausscheidung des Cholesterins durch die Leber wird dasselbe zum Teil in hohem Maße oxydiert, da die Galle kein Oxycholesterin, sondern nur Cholalsäure enthält.

Das Steigen und Sinken des Cholesterin- und des Bilirubingehaltes im Blute geht nicht parallel, da die Menge dieser beiden Substanzen im Blute von zahlreichen verschiedenartigen Bedingungen abhängig ist.

Besonderes Interesse bieten Untersuchungen über den Gehalt dieser beiden Substanzen im Blute bei verschiedenen Erkrankungen.

Bei Erkrankungen des Herzmuskels und der Klappen des Herzens werden, sofern dieselben nicht mit schweren Veränderungen der Gefäße und mit bedeutenden Störungen der Funktion des Herzens einhergehen, keinerlei Veränderungen des Cholesterin- und Bilirubingehaltes im Blute beobachtet. Stellen sich dagegen Störungen der Herztätigkeit, besonders Stauungserscheinungen im kleinen Kreislauf und in der Leber ein, so steigt der Bilirubingehalt des Blutes an. Das Steigen und Sinken des Bilirubingehaltes im Blut geht meist einer Zunahme oder Abnahme der Herzschwäche parallel; unter Umständen kann der Bilirubingehalt des Blutes sehr hohe Werte erreichen, bis zu 10,07 mg% (Fall 17). Außerdem ist zu beachten, daß mit der Besserung der Herztätigkeit nicht nur die Menge des im Blute enthaltenen Bilirubins sinkt, sondern, daß das Bilirubin, welches zweiphasig reagierte, jetzt nicht selten die indirekte Diazoreaktion zu zeigen beginnt.

Die Menge des Cholesterins im Blute hält sich bei Herzkranken entweder auf normaler Höhe (Fall 6) oder sie sinkt (Fall 15, 16), wenn die

Herztätigkeit geschwächt ist. Ein erhöhter Cholesteringehalt wird in diesen Fällen nur dann beobachtet, wenn noch besondere Umstände hinzukommen, wie z. B. im Falle 18 bei schwerer Gefäßsklerose oder im Falle 17 bei Stauungspneumonie. Eine herabgesetzte Cholesterinmenge im Blute wurde bei Herzschwäche auch von *Chauffard*, *Ridet*, *Grigaut* beobachtet. *I. Heitz* fand in tödlich endenden Fällen von Herzschwäche meist kurz vor dem Tode eine Hypocholesterinämie.

Somit verlaufen die Kurven des Bilirubins und des Cholesterins bei Herzschwäche einander entgegengesetzt.

Bei septischer Endokarditis ist der Bilirubingehalt des Blutes meist erhöht, zum Teil infolge des starken Zerfalls der Erythrozyten (bei diesen Kranken läßt sich eine stetig anwachsende Anämie beobachten), zum Teil infolge der veränderten Funktion der Leber und des retikuloendothelialen Systems, welches unter dem Einflusse der toxischen Produkte im Organismus zustande kommt. Das Cholesterin zeigt in diesen Fällen niedere Werte (Fall 19,22). Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Cholesterin zur Bindung der toxischen Substanzen verwandt wird und auf diese Weise seine Funktion als Schutzstoff erfüllt.

Bei arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäße ohne funktionelle Störung der Herztätigkeit bleibt der Bilirubingehalt des Blutes unverändert (Fall 23, 25, 27, 34). Tritt jedoch Herzschwäche ein, stellen sich Stauungserscheinungen, besonders in den Lungen und in der Leber ein, so steigt die Menge des Bilirubins an (Fall 24, 37).

Dagegen ist die Hypercholesterinämie eine fast beständige Begleiterscheinung der Arteriosklerose; meist übersteigt die Cholesterinmenge 200 mg%, ja in schweren Fällen kann sie sehr hohe Werte erreichen, so im Falle 37 bis zu 446 mg%. Tritt Schwäche der Herztätigkeit ein, so bleiben die Cholesterinwerte niedrig (Fall 23), ja manchmal stellt sich sogar trotz der schweren Arterioklerose eine Hypocholesterinämie ein (Fall 24).

Das bei Arteriosklerose im Blute zirkulierende Cholesterin ist als I-Chol. anzusehen, da sich in den Gefäßen nekrobiotische Prozesse einstellen: das elastische Gewebe der Gefäße wird funktionell abgenutzt, dadurch wird die Kittsubstanz aufgelockert und das Cholesterin dringt in das derart veränderte Gewebe ein.

Bei den verschiedenen Erkrankungen der Nieren, welche ohne Veränderung der Herztätigkeit einhergehen, ist der Bilirubingehalt des Blutes meist unverändert. Doch kann sich in einzelnen Fällen unter dem Einflusse der toxischen Substanzen die Funktion der Leberzellen verändern, was eine Erhöhung des Bilirubingehaltes des Blutes nach sich zieht (Fall 48).

Bei akuter Glomerulonephritis konnte *Stepp* keine Hypercholesterinämie feststellen, in chronischen Fällen derselben war die Cholesterin-

Tabelle.

Nr.	Diagnose	Bil. mg %	Chol. mg %	Nr.	Diagnose	Bil. mg %	Chol. mg %
1	Myocardiopathie	0,25	128	43	Nephritis	0,28	118
2	Myocardiopathie	0,12	132	44	Nephroso-nephrit.	0,26	210
3	Myocardiopathie	0,12	180	44	Nephroso-nephrit.	0,26	150
4	Myocardiopathie	0,21	130	45	Nephroso-nephrit.	0,25	232
5	Myocardiopathie,			46	Nephrosis	0,32	210
	Hepar auct, Ascites	0,43	90	47	Nephrosis	0,24	195
6	Vit. cordis	0,13	150	48	Nephrosis	0,62	360
7	Vit. cordis, Lues	0,13	225	49	Uraemia azotaemica	0,28	319
8	Vit. cord., Decompens.	0,82	105	50	Uraemia azotaemica	0,32	315
9	Vit. cord., Decompens.	0,65	84	51	Nephroscler. progr.	0,32	816
10	Vit. cord., Decompens.	1,0	81	52	Sublimatvergiftung	0,25	497
11	Vit. cord., Decompens.	1,09	175	53	Sublimatvergiftung	0,25	714
12	Vit. cord., Decompens.	1,86	148	54	Sublimatvergiftung	0,52	540
13	Vit. cord., Decompens.	1,86	130	55	Sublimatvergiftung	1,4	414
14	Vit. cord., Decompens.	1,17	126	56	Cholecystitis chron.	0,52	150
15	Vit. cord., Decompens.	4,2	108	57	Cholecystitis chron.	0,6	136
16	Vit. cord., Decompens.	6,5	84	58	Cholecystitis chron.	1,25	234
17	Vit. cord., Decompens.	10,07	230	59	Cholecystitis chron.	1,65	297
18	Vit. cord., Decompens.	1,36	300	60	Icter. catarrh.	7,99	254
19	Endocarditis lenta	0,74	117	60	Icter. catarrh.	1,21	296
20	Endocarditis lenta	0,35	132	60	Icter. catarrh.	0,48	244
21	Endocarditis lenta	0,59	89	61	Icter. catarrh.	8,4	258
22	Endocarditis lenta	0,55	95	61	Icter. catarrh.	6,32	182
23	Arteriosclerosis	0,14	165	61	Icter. catarrh.	0,96	135
24	Arteriosclerosis	0,62	92	62	Hepatopathia	10,1	196
25	Arteriosclerosis	0,12	292	62	Hepatopathia	0,96	225
26	Arteriosclerosis	0,25	260	63	Cholangitis	2,3	164
27	Arteriosclerosis	0,25	240	64	Strict. duct. hepatic.	20,4	96
28	Arteriosclerosis	0,25	252	65	Ca papill Vateri	22,05	270
29	Arteriosclerosis	0,25	212	66	Ca capit pankreat.	25,73	250
30	Arteriosclerosis	0,23	254	67	Ca hepatis	10,3	384
31	Arteriosclerosis	0,28	220	68	Icter. haemolytic.	2,49	99
32	Arteriosclerosis	0,36	228	69	Icter. haemolytic.	7,2	177
33	Arteriosclerosis	0,39	260	70	Icter. haemolytic.	3,84	180
34	Arteriosclerosis	0,49	330	71	Haemophilia	0,12	189
35	Arteriosclerosis	0,65	225	72	Haemophilia	0,36	162
36	Arteriosclerosis	1,08	252	72	Haemophilia	1,48	225
37	Arteriosclerosis	1,2	446	73	Erythraemia	0,51	159
38	Arteriosclerosis	2,9	194	74	Ulcus duodeni	0,48	111
39	Arteriosclerosis	0,32	184	75	Ulcus duodeni	0,95	174
40	Arteriosclerosis	0,28	333	76	Colitis chron.	0,25	140
41	Nephritis	0,32	117	77	Colitis chron.	0,6	120
42	Nephritis	0,26	121	78	Colitis ulcerosa	0,43	525

menge im Blute dagegen meist erhöht. Bei Nephrose und Nephrosonephritis fanden *Stepp*, *Groß* eine sehr bedeutende Steigerung des Cholesteringehaltes, *Windaus* sah bei großer weißer Niere eine bedeutende Vermehrung der Cholesterinester. Auch mit dem Harn können bei

Nephrosen große Mengen von Cholesterinestern ausgeschieden werden. *Groß* fand, daß das per os eingeführte Cholesterin bei Nephrosen in großer Menge durch die Nieren ausgeschieden wird (bis 600 mg).

Was die von uns untersuchten Fälle mit Erkrankungen der Nieren anbetrifft, so fanden wir bei Nephritis keine Erhöhung des Cholesteringehaltes im Blute, wohl aber war derselbe erhöht, wenn sich zur Nephritis nephrotische Veränderungen gesellten (Fall 44, 45, 46). Bei Nephrosen, besonders bei lipoider Degeneration, fand sich in der Regel eine Hypercholesterinämie (Fall 48, 47, 46, 50). Beim Abfallen der Ödeme sank auch die Cholesterinmenge im Blute.

Bei Nephrose lassen sich Veränderungen in allen Geweben feststellen; diese sind bei Lipoidinfiltration besonders schwer. In diesen Fällen finden sich in den Geweben nekrobiotische Veränderungen, und in dem solcherart veränderten Gewebe lagert sich Cholesterin ab (I-Chol.). Bei Sublimatvergiftung (Fall 52—55) konnten wir eine allmählich ansteigende Cholesterinämie feststellen, welche von der Entstehung der nekrobiotischen Herde abhing: in den Nieren, im Magen, im Dickdarm fanden wir bei der chemischen Untersuchung der Organe eine Cholesterinansammlung in den pathologisch veränderten Herden, d. h. es bestand eine Cholesterininfiltration der nekrobiotischen Herde (I-Chol.).

Bei Urämie kann der Cholesteringehalt des Blutes bedeutend erhöht sein (Fall 49, 50). Es ist nicht ausgeschlossen, daß das Cholesterin in diesen Fällen dazu dient, die toxischen Produkte, welche sich im Organismus bilden, zu neutralisieren. Gleichzeitig mit dem Nachlassen der Urämie und der Besserung des Allgemeinzustandes des Kranken nimmt auch der Cholesteringehalt im Blute ab. Einen besonders großen Cholesteringehalt beobachteten wir in einem Falle von Nephrosklerosis progressa (Fall 53), und zwar bis zu 816 mg%. Bei dieser Erkrankung haben wir gleichzeitig eine Veränderung der Gefäße und eine Stauung von Stickstoffschlacken im Organismus gefunden. Infolge der schweren Schädigung der feinsten Gefäße ist die Ernährung einzelner Abschnitte des Gewebes gestört, es entsteht eine Nekrobiose und hierdurch wird die Cholesterinämie und die Cholesterininfiltration des nekrobiotischen Gewebes hervorgerufen.

Von besonderem Interesse sind die Schwankungen des Cholesterin- und Bilirubingehaltes im Blute bei Erkrankungen der Leber und der Gallenausführungsgänge. Bei chronischer Cholecystitis und Cholelithiasis kann der Bilirubingehalt des Blutes normal oder nur wenig erhöht sein (Fall 56, 57). Stellt sich dagegen ein Hindernis in den Gallenausführungsgängen oder eine vollständige Undurchgängigkeit derselben ein, so steigt die Menge des Bilirubins im Blute an (Fall 58, 59). Eine Hypercholesterinämie fehlt in manchen Fällen (Fall 56, 57), in anderen kann sie ziemlich hohe Werte erreichen (Fall 58, 59).

Jeder Verschluß der Ausführungsgänge der Galle führt zu einem mechanisch bedingten Ikterus und damit zu einem starken Anwachsen des Bilirubins im Blute. In unseren Fällen stieg der Bilirubingehalt bis 25 mg%. In diesen Fällen gibt das Bilirubin die direkte Diazoreaktion. Ist der Ikterus im Abklingen, so kann, nach den Beobachtungen einiger Autoren, das Bilirubin auch die indirekte Reaktion geben. Diese Erscheinungen werden durch das Fehlen der Übereinstimmung in der Arbeit der Leberzellen und der Kupfferschen Sternzellen erklärt.

Der Cholesteringehalt des Blutes ist beim mechanisch bedingten Ikterus meist erhöht, da die sekretorische Tätigkeit der Leber gestört und die vikarierende sekretorische Funktion der Niere, vielleicht auch des Darmes, nur unbedeutend ist. Im Blute sammelt sich R-Chol. an, welches keine Neigung, in die Gewebe einzudringen, zeigt. Bei mechanisch bedingtem Ikterus konnten weder *Grigaut* noch *Rosenthal* und *Holzer* eine Vermehrung des Cholesterins in den Organen feststellen, ja in der Milz fanden sie sogar weniger Cholesterin, als in der Norm. Manchmal ist der Cholesteringehalt des Blutes bei mechanisch bedingtem Ikterus vermindert (Fall 64), doch kann diese Erscheinung durch besondere Ursachen erklärt werden. Der von uns beobachtete Patient war im Laufe von 8 Monaten auf strenger Diät gehalten worden: hauptsächlich waren ihm Butter und alle Fette verboten worden, also konnte sich die Hypocholesterinämie auch auf dem Boden einer lange andauernden ungenügenden Ernährung entwickeln, wie das von amerikanischen Autoren (*Gardner* u. a.) beobachtet worden ist. Hält der mechanisch bedingte Ikterus nur verhältnismäßig kurze Zeit an, so gehen die Ansammlung des Cholesterins und des Bilirubins im Blute einander parallel. Läßt der Ikterus nach, so fällt in manchen Fällen die Menge des Cholesterins und des Bilirubins im Blute gleichschnell, in anderen Fällen fällt die Menge des Bilirubins, während die des Cholesterins auch weiter hohe Werte zeigt oder sogar noch mehr ansteigt (Fall 60, 62). In solchen Fällen liegt eine dissoziierte Störung der Funktion der Leberzellen vor. Während nämlich die sekretorische Funktion der Leber, soweit sie sich auf die Ausscheidung des Bilirubins bezieht, vollkommen wiederhergestellt ist, bleibt die Fähigkeit, das Cholesterin auszuscheiden, gestört. In der Galle findet man in solchen Fällen, während der Ikterus noch im Ansteigen begriffen ist, einen verminderten Bilirubingehalt, dagegen später, wenn der Ikterus nachläßt, vermehrten Bilirubingehalt, während der Cholesteringehalt nur ganz unbedeutend ist. Meist findet sich ein derartiges Bild dann, wenn sich eine degenerative Erkrankung der Leberzellen selbst entwickelt. Bei einer derartigen Erkrankung ist nicht nur die sekretorische Funktion der Leberzellen bezüglich des Bilirubins und des Cholesterins gestört, sondern dieselben sind auch nicht mehr befähigt, die Aminosäuren zu zerstören, so daß diese in großer Menge im

Harn erscheinen; desgleichen macht sich auch eine Störung der Fähigkeit der Leber, Lävulose zu assimilieren, bemerkbar, so daß dieselbe, wenn sie per os eingeführt wird, in ziemlich großer Menge mit dem Harn ausgeschieden wird. Nach unserer Meinung sollten derartige Fälle von degenerativen Erkrankungen der Leberzellen nicht als katarrhalischer Ikterus oder als Hepatitis bezeichnet werden, sondern als Hepatopathie oder noch besser als Hepatose (in Analogie zur Nephrose), da durch diese letzte Benennung der Charakter der Erkrankung wohl charkterisiert ist. Klinisch verlaufen diese Fälle meist vollkommen gutartig; sie entstehen entweder auf dem Boden einer Intoxikation von Seiten des Magendarmkanals oder einer Intoxikation mit bakteriellen Giften. Die Leber ist meist wenig vergrößert, wenig schmerzhaft und fühlt sich nur wenig derb an; die Milz ist gar nicht oder nur wenig vergrößert. Der Ikterus erreicht keinen sehr hohen Grad, die Faeces sind stets gefärbt. Ist die Ursache der Erkrankung beseitigt, so verschwindet der Ikterus ziemlich schnell, doch kann die Hypercholesterinämie noch ziemlich lange nach dem Abklingen des Ikterus und nachdem die Leber wieder normalen Umfang angenommen hat, bestehen bleiben (mehr als einen Monat).

Beim hämolytischen Ikterus kann der Bilirubingehalt des Blutes bis zu sehr hohen Werten ansteigen (bis zu 7,2 mg%), doch bleibt die Diazoreaktion indirekt. Eine Hypercholesterinämie stellt sich nicht ein. Im Duodenalsaft ist viel Bilirubin und Cholesterin enthalten, die sekretorische Funktion der Leberzellen ist nicht gestört. Daher erhält man den bestimmten Eindruck, daß sich das Bilirubin in diesen Fällen nicht in der Leber bildet.

Für die Entstehung des Bilirubins außerhalb der Leber sprechen auch unsere an Hämophilikern gemachten Beobachtungen. Bei einem Kranken (Fall 71), welcher keine Blutergüsse hatte und beim Kranken Fall 72 wurde, bevor sich die Blutergüsse einstellten, weder ein erhöhter Cholesterin-, noch ein erhöhter Bilirubingehalt im Blute festgestellt, nachdem jedoch der letztere Patient (Fall 72) gefallen war und sich infolge des Traumas ein großer Bluterguß im Kniegelenk und in den Nates gebildet hatte, stieg der Bilirubin- und Cholesteringehalt im Blute an. Das Bilirubin gab in diesem Falle die indirekte Reaktion. Bei Kolitis ist der Cholesteringehalt des Blutes unverändert. Dagegen fanden wir bei ulceröser Kolitis eine bedeutende Vermehrung des Cholesteringehaltes im Blute (I-Chol.); das Cholesterin spielt in diesem Falle die Rolle eines Schutzstoffes.

Zusammenfassung.

1. Bei Herz- und Nierenkranken stellt sich keine Bilirubinämie ein, solange eine Erschlaffung der Herztätigkeit und vor allem eine Stauung im kleinen Kreislauf und in der Leber fehlt.

2. Bei Hämatomen ist die Bildung von Bilirubin außerhalb der Leber möglich.

3. Es muß zwischen Retentionscholesterin (R-Chol). und Schutzcholesterin oder infiltrierendem Cholesterin (I-Chol.) unterschieden werden.

4. Bei Arteriosklerose, Nephrose, Nephrosonephritis, Nephrocirrhose (progressa) sowie bei andersartigen nekrobiotischen Veränderungen in den Geweben (Sublimatvergiftung, ulceröse Kolitis) sammelt sich im Blute I-Chol. an.

5. Bei Erkrankungen der Leberzellen und bei mechanisch bedingtem Ikterus sammelt sich im Blute R-Chol. an.

6. Eine dissoziierte Schädigung der sekretorischen Funktion der Leberzellen ist möglich, sie äußert sich in normaler Ausscheidung des Bilirubins bei gleichzeitig geschädigter Ausscheidung des Cholesterins.

7. Veränderungen der Leberzellen degenerativen Charakters geben ein besonderes klinisches Bild (Hepatopathia, besser Hepatosis). Bei dieser Erkrankung besteht eine Störung der sekretorischen Funktion der Leberzellen.

Über die Nachwirkung thermischer Reize.

(Ein Beitrag zur Lehre von der Erkältung.)

Von
Alfred Julius Weil.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Göttingen. — Direktor: Professor Dr. *Erich Meyer*.)

(Eingegangen am 20. August 1924.)

Trotz des vielfachen Interesses, das man dem Verhalten des Gefäßapparates thermischen Reizen gegenüber von klinischer und physiologischer Seite gewidmet hat, ist über die Dauer der Wirkung nach Abklingen des Reizes nur wenig bekannt. In der mir zur Verfügung stehenden Literatur finden sich nur zwei Angaben.

Die eine besteht in einer Bemerkung der bekannten Arbeit von *O. Müller* und *Veiel*[1]) über die Wirkung verschiedener Bäder auf den Blutdruck und die Blutverteilung, nach der die von ihnen geschilderten Veränderungen des Blutdrucks noch eine längere Zeit nach dem Bade anhalten. Die zweite stammt von *Goldmann*[2]), der mit dem *Basler*schen Ochrometer die Wirkung der Wärme auf den Capillardruck beobachtete und dabei für die Nachwirkung folgende Feststellungen machte: Der (sowohl durch Wärme, wie durch Kältewirkung) gesteigerte Capillardruck fällt von einem Maximum im Laufe der folgenden 10 Minuten langsam ab zu einem Wert, der häufig unter dem ursprünglichen Capillardruck liegt, um sich dann zu einem zweiten, allerdings etwas niedrigeren Maximum zu erheben. Hierauf folgt unter Schwankungen die allmähliche Rückkehr zu normalen Werten.

Über die Ansprechbarkeit der feinsten Gefäße auf neue Reize nach thermischen Einwirkungen fehlen Angaben vollkommen. Diese Frage ist jedoch, wie später ausgeführt werden soll, nicht ohne Bedeutung. Durch die Einführung des Capillar-Mikroskops in die Reihe der klinischen Untersuchungsmethoden durch *O. Müller* und seine Schule (vgl. 3, 4, 5 und 6) war der Weg für die Lösung dieser Aufgabe gegeben.

Die Hauptschwierigkeit bestand darin, eine *Testreaktion* auf die Ansprechbarkeit der Gefäße zu finden. Sie mußte unzweideutig feststellbar und zugleich sehr fein abstufbar sein. Sie durfte außerdem den Bereich physiologischer Beanspruchung nicht wesentlich überschreiten, d. h. das Maß einer auch unter den Verhältnissen des täglichen Lebens eintretenden Belastung der Reaktionsfähigkeit der feinsten Gefäße nicht

überschreiten, um ohne Zwang die gefundenen Ergebnisse für die Beurteilung praktischer Fragen der Gefäßphysiologie anwenden zu können. Fand sich eine solche Testreaktion, so konnte man mit ihr prüfen, ob und wie groß und wie lange andauernde Veränderungen der Erregbarkeit der kleinsten Gefäße nach der Anwendung thermischer Einwirkungen eingetreten waren.

Nach einigem Tasten erwies sich das Setzen eines kräftigen lokalen thermischen Reizes vermittels eines Stückchens Eis als eine einfache und gut abstufbare Reaktion für diesen Zweck. Es wurde so verfahren, daß zunächst entsprechende Hautstellen beider Hände der Versuchsperson herausgesucht wurden, wobei auf möglichst genaues Entsprechen der beiderseitigen Gefäßbilder unter dem Kapillarmikroskop geachtet wurde. Diese Stellen wurden mit dem Dermatographen markiert und dann abwechselnd auf die eine und die andere Stelle der beiden Hände ein kleines Stück Eis aufgelegt. Die Dauer des Auflegens wurde mit der Uhr gemessen und nun solange mit wechselnder Zeitdauer der Eiseinwirkung fortgefahren, bis ein bestimmtes Maß der Reaktion erreicht war. Dabei wurde abwechselnd die eine und die andere Hand benutzt, um Beeinflussungen späterer Reaktionen durch die Überreste der früheren auszuschalten; dieselbe Hand wurde vor dem Ablauf von 20 Minuten ein zweites Mal nicht beansprucht.

Bevor auf die Einzelheiten dieses Verfahrens näher eingegangen werden soll, sei eine Bemerkung über das Bild der Haut eingeschoben, das sich an den betreffenden Stellen unter dem Capillarmikroskop bietet. Man kann am Handrücken in der Haut auf einem je nach der Stärke der Hautpigmentierung weiß bis gelblich-braun, häufig leicht rötlich gefärbten Untergrund zwei Arten von Gefäßen unterscheiden: Erstens echte Papillarcapillaren, die je nach der Stellung die sie zur Hautoberfläche einnehmen, schleifenförmig bis punktförmig als feine rote Linien erscheinen. Zweitens tiefere, meist venöse Gefäßbahnen des subpapillären Plexus, die in wechselnder Zahl mehr oder minder parallel zur Oberfläche ziehen; diese Gefäße entbehren noch einer eigenen Muscularis und versehen in dem capillarlosen subpapillären Bindegewebe capilläre Funktionen [vgl. *Spalteholz*[7])]. Die Zahl der sichtbaren Gefäße wechselt individuell sehr stark. Sie ist in der Gegend von Gelenken größer, so daß die Nähe des Handgelenks besonders günstige Bedingungen für die Beobachtung bietet; sie wurde daher für die Versuche gewählt. Die Zahl der sichtbaren Gefäße wechselt ferner auch innerhalb eines gewissen Gebietes langsam nach dem physiologischen Bedürfnis, indem abwechselnd verschiedene Capillaren durchblutet werden [vgl. *Carrier*[8])]. Daher wurde die Aufmerksamkeit nicht nur auf die einzelnen Capillaren oder eine eng umschriebene Stelle gerichtet, sondern immer ein reichliches Gebiet durchmustert. Die Benutzung der an sich zur Beobachtung am meisten geeigneten Stelle — des Falzes der Fingernägel — verbot die Unmöglichkeit, dort genau dieselbe Stelle mit sehr großer Geschwindigkeit wieder zu finden, die für die Versuchsanordnung wesentlich ist. Auch fehlte dort die Möglichkeit der Beurteilung der subpapillären Gefäße.

Selbstverständlich wurde auch auf die makroskopische Beschaffenheit der Haut und ihre Veränderungen geachtet.

Beim Auflegen von kleinen Eisstücken auf die Haut ließ sich folgendes beobachten: Blieb das Eis nur sehr kurze Zeit, etwa bis zu 5—20 Sek. beim Normalen liegen (die Ansprechbarkeit der Gefäße wechselt individuell sehr stark), so war weder makroskopisch noch mikroskopisch eine Veränderung wahrzunehmen. Wenn das Eis darüber hinaus liegen blieb, zeigte sich eine sehr *typische* lokale Reaktion. Sie bestand makroskopisch in einer umschriebenen Röte, die nach einer Latenz von $^1/_2$—1 Minute einsetzte und 1—2 Minuten andauerte. Mikroskopisch waren im ersten Augenblick (etwa bis $^1/_2$—1 Minute nach Wegnahme des Eises) ein mehr minder völlig leeres Gesichtsfeld zu finden. Die Capillaren reagierten also zunächst mit einer Entleerung. Mechanische Einwirkung durch Druck konnte durch Vergleich mit thermisch indifferenten gleichschweren Gewichtsauflagen ausgeschaltet werden. Diese Entleerung war nur dann feststellbar, wenn es gelang, die Stelle unmittelbar nach der Wegnahme des Eises sofort scharf einzustellen. Alsdann setzte eine $^1/_2$—1 Minute zunehmende Röte des Untergrundes ein, währenddem zunehmend mehr und mehr die Capillaren und subpapillären Gefäße wieder deutlich wurden, oft sogar in etwas vermehrter Anzahl. Die Periode der Röte des Untergrundes bis zum Wiederauftauchen der Capillaren dauerte etwa 1—2 Minuten. Was die Strömung in den Capillaren anbelangt, so ist dieselbe am Handrücken nur schlecht zu beurteilen. Versuche am Nagelfalz zeigten jedoch mit großer Deutlichkeit, daß die Strömung in der Zeit nach dem Wiederdeutlichwerden der Capillaren sehr stark beschleunigt ist, bis zu ausgesprochen jagendem Charakter. Dabei wurde sie an vielen Stellen stark körnig. Vereinzelte entsprechende Beobachtungen am Handrücken bestätigen die Gültigkeit dieser Strömungsbeschleunigung auch dort.

Verlängerte man die Zeit des Auflegens des Eises noch über etwa $^3/_4$ Minute hinaus, so folgte eine bedeutend dauerhaftere Reaktion mit einer mehrere Minuten anhaltenden Rötung und deutlicher, sehr starker Vermehrung der Capillaren und der subpapillären Bahnen auch in der nachfolgenden Zeit.

Es zeigte sich im Laufe der Versuche, daß die Stärke der Reaktion auf eine bestimmte Dauer der Eisauflage unter gleichmäßigen Bedingungen (relativ gleichmäßige Temperatur und keine schwere Arbeit oder sonstige bedeutende Anstrengungen) für jeden Untersuchten eine praktisch völlig gleichmäßige war. Durch eine Reihe von kurzen Versuchen war also bei jeder Versuchsperson die Zeit der Eisauflage, die gerade eine bestimmte Reaktionsstärke auslöste, feststellbar und konnte als Ausgangs- und Vergleichspunkt für die Reaktionsfähigkeit der Gefäße nach bestimmten Reizen dienen. Als *Reaktionszeit* wurde die Dauer der Eisauflage gewählt, die 1. eine reaktive Röte von etwa 1—2 Minuten Dauer nach der regelmäßigen Latenzperiode auslöste, und die 2. gerade

nicht mehr von einer länger dauernden bedeutenden Vermehrung der Capillaren und subpapillären Gefäße gefolgt war. Diese Reaktionszeit ließ sich bis auf 5 Sekunden genau festlegen und betrug im Durchschnitt 10—40 Sekunden. Die Reaktionszeit ist also individuell in erheblicher Breite schwankend.

Es sei hinzugefügt, daß sich auch für Wärmereize eine ähnliche Reaktion feststellen ließ; diese ist jedoch wegen der Schwierigkeit, das Wasser konstant warm zu erhalten, für unsere Zwecke viel weniger geeignet.

Es handelt sich bei dieser Eisreaktion, die als Testobjekt für unsere Untersuchungen dient, um eine kombinierte Reaktion verschiedener Gefäßarten: 1. der Papillarcapillaren, 2. der subpapillaren Venulae, 3. des tieferen Netzes der Coriumgefäße, die die Farbe des Untergrundes bestimmen. Nach der Nomenklatur *di Gasperos*[9]) (S. 131) würde diese Testreaktion dem ersten (Kontraktion, Prävalieren der Vasoconstrictoren) und zweiten (aktive Erweiterung, Dilatatorenwirkung) Grad seiner Gefäß-Reflex-Skala entsprechen. Welche Art von Reizübertragungsmechanismen dabei in Bewegung gesetzt werden, ist nicht genau zu erkennen. Vermutlich kommen hier verschiedene Arten von lokalen und zentralen Reflexen vereint in Betracht. Betont sei die Kuppelung der Reaktionsstärke der oberflächlichen (capillarmikroskopisch direkt sichtbaren) und der tieferen (aus der Farbe des Untergrundes beurteilten) Gefäße.

Für die eigentlichen Versuche wurden als Versuchspersonen Kranke mit leichten chronischen Leiden oder Rekonvaleszenten, sowie einige Kollegen, die sich freundlich zur Verfügung stellten, benutzt. (Besonders sei hier Herrn Dr. *Heinz Meyer* für seine bereitwillige Mithilfe gedankt.) Streng ausgeschieden wurden alle Kreislaufkranken sowie Arteriosklerotiker und besonders Vasolabile, nachdem Vorversuche an diesen die bekannte Unberechenbarkeit ihrer Reaktionsweise auch bei dieser Versuchsmethodik gezeigt hatten. Aus den Versuchen sei hier wegen des klinischen Interesses, das diese Erfahrungen haben, mitgeteilt, daß die Gefäßlabilen teils verlängerte, meist jedoch stark verkürzte Reaktionszeiten zeigten. Ein Mann mit sehr hochgradiger Arteriosklerose, bei dem sich eine Ungleichheit der Kälte-Sensibilität beider Hände feststellen ließ, hatte selbst nach 1 Minute dauernder Auflage von Eis nicht die geringste Spur einer Reaktion!

Es sollte untersucht werden, ob die beschriebene Testreaktion nach vorausgehenden Bädern qualitativ und quantitativ anders verläuft. Zunächst wurden warme Bäder von zirka 38° angewendet, in einigen Fällen solche von 20°, deren Dauer auf 5 Minuten ausgedehnt wurde. Bei diesen mußten die Versuchspersonen lebhafte Bewegungen im Wasser ausführen, um möglichst die Wirkung kurz dauernder Flußbäder nachzuahmen. Es wurden also — dies sei besonders betont — Versuchsbedingungen gewählt, die durchaus in den Rahmen der Vorkommnisse des täglichen Lebens fallen.

Die Versuche wurden in den gleichmäßig temperierten Räumen der Klinik vorgenommen. Es wurden keine weiteren besonderen Maß-

regeln getroffen, außer daß den Versuchspersonen empfohlen wurde, beim Abtrocknen Reiben möglichst zu vermeiden.

Das Gefäßverhalten während der Bäder wurde nicht besonders untersucht. Es ist dies bereits mehrfach einer genauen Analyse unterzogen worden [vgl. u. a. [1]), sowie die capillarmikroskopischen Untersuchungen von *Bruns* und *König*[10])].

Bei der nach den Bädern erfolgten Prüfung der Eisreaktion *zeigte sich mit großer Regelmäßigkeit, daß die Reaktion der Gefäße erheblich geringer ausfiel als vor dem Bade, und auf diesem Stadium der verminderten Reaktionsfähigkeit ungefähr* $^1/_2$ *Stunde bis 1 Stunde blieb.* Dann kehrte die alte Stufe der Reaktion wieder zurück. Irgendeine Regel für die Stärke der Reaktion und ihre Verminderung nach dem Bade, nach Alter, Geschlecht und Tätigkeit der Patienten war nicht zu erkennen. Dazu reichte auch die Zahl der Versuche — es waren deren im ganzen 12 — nicht aus. Vielleicht ergeben größere Versuchsreihen Anhaltspunkte; dies wäre für die Frage der Erkältungsbereitschaft von großem Wert.

Es folgen nunmehr einige Versuchsprotokolle, die über die Einzelheiten besser Auskunft zu geben vermögen als die zusammenhängende Darstellung.

Zunächst Versuche mit warmen Bädern:

Versuchsprotokoll I.

K. ♀ 53 Jahre. Ausgeheilte Cystitis. 24. X. 1923. Nagelfalzcapillaren o. B. Keine Anzeichen von Gefäßschädigung. Haut makroskopisch o. B. Capillarmikroskopisch an beiden Handrücken in Handgelenksnähe zahlreiche feine Capillaren, vereinzelte Venchen durchschimmernd auf hellbräunlichem Grund.

15 Sekunden Eisauflage: 1 Minute völliges Erblassen, dann allmähliches Wiedereintreten des alten Bildes mit geringer Vermehrung der Venenzeichnung. Keine Rötung des Untergrundes.

20 Sekunden. Ungefähr dasselbe Bild.

30 Sekunden. 40 Sekunden nach Absetzen des Eises tritt an Stelle der völligen Blässe eine diffuse Rötung des Untergrundes, die $1^1/_2$ Minuten anhält. Die Capillaren treten währenddem allmählich auf. Nach $1^1/_2$ Minuten wieder normales Bild.

Reaktionszeit 30 Sekunden.

11 Uhr 48 Min. bis 12 Uhr 08 Min. Bad von 38°.

12 Uhr 10 Min. Die Haut an der alten Stelle ist blaß, ohne Venenzeichnung, die Capillaren an Zahl vermindert und äußerst eng.

30 Sekunden Eisauflage bewirkt nach 1 Minute Erblassen das Auftreten der Capillaren wie vor dem Bade bei 15 Sekunden. Ganz vereinzelte Venen werden sichtbar. Keine Hyperämie deutlich.

12 Uhr 15 Min. 30 Sekunden Eisauflage. Beobachtung infolge äußerer Störung zweifelhaft. Jedenfalls Hyperämie sehr gering.

12 Uhr 25 Min. 30 Sekunden Eisauflage. Befund wie 12 Uhr 10 Min.

12 Uhr 35 Min. Die Capillaren sind wieder etwas weiter.

30 Sekunden Eisauflage. Reaktion ähnlich wie 12 Uhr 10 Min., jedoch sind die Capillaren im ganzen zahlreicher.

1 Uhr 00 Min. Reaktion bei 30 Sekunden Eisauflage wie vor dem Bade bei 30 Sekunden, jedoch ist die Hyperämie noch nicht ganz so ausgeprägt.

Die Reaktion war also nach dem Bade mit 30 Sekunden Eisauflage nur so stark wie die bei 15 Sekunden Eisauflage vor dem Bade, und es war 1 Stunde nach dem Bade noch nicht die vollständige Wiedereinstellung der Gefäßerregbarkeit auf das Maß vor dem Bade zurückgewonnen.

Versuchsprotokoll II.

M. ♂ (Arzt), 25 Jahre, gesund. 16. X. 1923. Haut makroskopisch o. B. Nagelfalzcapillaren o. B. Über den Handgelenken mittelzahlreiche, mittelweite Capillaren auf hellem stark gefeldertem Grunde.

15 Sekunden Eisauflage. Keine Veränderungen.

30 Sekunden Eisauflage. Capillaren ein wenig vermindert und verengt. 1 Minute währendes tiefes Erythem.

40 Sekunden Eisauflage. Capillaren ebenfalls verengt, Erythem stärker und von 2 Minuten Dauer (mikro- und makroskopisch). *Reaktionszeit* 40 Sekunden.

12 Uhr 43 Min. bis 1 Uhr 03 Min. Bad 39°.

1 Uhr 08 Min. Rückkehr ins Zimmer. Haut gerötet. Capillarbild: Capillaren eng und an Zahl vermindert. Grund mäßig gerötet. *Keine* Venulae.

1 Uhr 12 Min. 40 Sekunden Eisauflage. Keine Veränderung.

1 Uhr 15 Min. 60 Sekunden Eisauflage auf die andere Hand: Nach 1 Minute die Capillaren verengt, vielleicht etwas vermindert an Zahl. Zahlreiche Venulae. Untergrund stark gerötet, Dauer 2 Minuten.

1 Uhr 30 Min. Die Capillaren sind im ganzen wieder zahlreicher und weiter. Nach 40 Sekunden Eisauflage noch nicht wieder Reaktion.

1 Uhr 45 Min. Nach 40 Sekunden Eisauflage Andeutung einer Reaktion.

2 Uhr 05 Min. Capillaren zahlreich und sehr weit.

40 Sekunden Eisauflage. Prompte Verengerung und Verminderung der Zahl der Capillaren. Rötung mit zahlreichen Venulae, 2 Minuten dauernd.

Auch dieser Fall einer körperlich sehr kräftigen Versuchsperson mit einer an sich trägeren Gefäßreaktion zeigt erst 1 Stunde nach dem Bad wieder die alte Reaktionsfähigkeit auf den Kaltreiz. Die Größe der Verringerung der Reaktionsfähigkeit zeigt die Versuchsperson sehr schön, wo bei 60 Sekunden Eisauflage die Reaktion von vor dem Bade mit 40 Sekunden erhalten wird.

Das Gleiche treffen wir bei

Versuchsprotokoll III.

S. ♂, 17 Jahre. Klinische Diagnose: Hyperaciditätsbeschwerden. 4. II. 1924. Haut makroskopisch o. B.

Am Nagelfalz auf gut durchblutetem Grund wenige kurze Capillaren ohne pathologische Veränderungen. An Handrücken über dem Handgelenk beiderseits auf hellgefärbtem Grund mittelzahlreiche Capillaren und tiefere Bahnen, die gut sichtbar sind und vielfach gute rasche Strömung zeigen.

15 Sekunden Eisauflage. Capillaren unverändert. Die Venchen sind stark vermindert, sie erscheinen nach etwa 1 Minute wieder, keine Rötung des Untergrundes.

25 Sekunden Eisauflage. Zunächst sind die Venchen stark vermindert und nur die Capillaren noch sichtbar. Nach 1 Minute tritt mäßige Rötung des Untergrundes auf, die nach einer weiteren Minute allmählich schwindet. Die Capillaren sind noch um ein geringes vermindert, die Venchen erscheinen allmählich wieder.

30 Sekunden Eisauflage. (Auf der anderen Hand.) Nach einer Latenz von 1 Minute, während der die Capillaren nur leicht vermehrt zu sehen sind, tritt eine mäßige Rötung des Grundes mit starker Vermehrung der tieferen Bahnen auf. Strömung gut. Dieses Bild ist nach 3 Minuten noch nicht geschwunden. *Reaktionszeit* 25 Sekunden.

1 Uhr 05 Min. bis 1 Uhr 25 Min. Bad 38°.

1 Uhr 28 Min. Haut makroskopisch rosa, feucht. Am Handrücken wenige Capillaren und tiefe Bahnen. Der Untergrund ist ein wenig mehr gerötet als vorher.

1 Uhr 30 Min. 25 Sekunden Eisauflage. Danach Capillaren und Untergrund unverändert. Venulae stark vermindert auf 1 Minute. 2 Minuten weitere Beobachtung ergibt keine weiteren Veränderungen.

1 Uhr 45 Min. wie 1 Uhr 30 Min.

2 Uhr 00 Min. wie 1 Uhr 30 Min.

2 Uhr 30 Min. Es tritt nunmehr bei Eisauflage von 25 Sekunden wieder genau die Reaktion wie vor dem Bade auf.

Daß die Verlangsamung der Reaktion nicht immer eine so ins Auge springende ist, zeigt folgender Versuch:

Versuchsprotokoll IV.

G. Q, 22 Jahre. Postoperative Verwachsungen. 22. XI. 1923. Haut rosa, ziemlich rauh, so daß das Handgelenk schlechte Bilder liefert. Nagelfalzcapillaren o. B. Untersucht wurde der Unterarm beiderseits 2 Querfinger oberhalb des Handgelenks. Capillarbild: Untergrund hellbräunlich, einige venöse Bahnen, relativ große Capillaren.

10 Sekunden Eisauflage. Vorübergehendes Verschwinden der Capillaren, kein Nachröten.

15 Sekunden Eisauflage. Ebenso.

20 Sekunden Eisauflage. Starkes Nachröten des Untergrundes nach 1 Minute Latenz. Dauer $1^1/_2$ Minute. Dabei Verbreiterung der venösen Bahnen, Capillaren nicht vermehrt. *Reaktionszeit* 20 Sekunden.

12 Uhr 29 Min. bis 12 Uhr 44 Min. Bad 37°. Danach Haut wie vorher, auch für den tastenden Finger keine Veränderung der Konsistenz.

12 Uhr 55 Min. Capillarmikroskopisch Fehlen der Capillaren und Venchen, Farbe des Untergrundes unverändert.

20 Sekunden Eisauflage. Tiefes Nachröten mit Deutlicherwerden der Venchen. Dies hält 1 Minute an.

1 Uhr 05 Min. Völlig dasselbe Bild, und bei 20 Sekunden Eisauflage Reaktion wie vor dem Bade.

Hier war also bei einem Falle von mittlerer Gefäßerregbarkeit nur für kurze Zeit eine geringe Verminderung der Reaktion festzustellen, die sich in der geringeren Zeitdauer des Nachrötens kundgab. Nach 20 Minuten war die alte Erregbarkeit voll wieder hergestellt.

Ein negatives Ausfallen des Versuchs wurde nur bei dem einzigen pathologischen Fall, der untersucht wurde, gefunden. Es handelte sich um eine sehr psycholabile Frau mit einer forme fruste des morbus Basedowii, die capillarmikroskopisch ein schweres Bild einer Vasoneurose aufwies mit vielfachen Aneurysmabildungen. Dieser Fall reagierte be-

reits auf 5 Sekunden Eisauflage mit einer sehr ausgeprägten Reaktion und zeigte auch nach einem 20-minutigen warmen Bad keine Herabsetzung der Gefäßreaktion. Dieses Ergebnis kann wohl als Folge der sich auch in der stark verkürzten Reaktionszeit auf den Kaltreiz kundgebenden Überregbarkeit angesehen werden. Der Fall steht als ein pathologischer außerhalb des Rahmens dieser Betrachtung und wird hier nur angeführt, um ein Beispiel der unregelmäßigen Reaktion der Vasoneurotiker zu geben.

Die kurzen, kühlen Bäder erwiesen sich auffallenderweise ebenfalls als erregbarkeitsherabsetzend, wie folgende Beispiele erläutern:

Versuchsprotokoll V.

St. ♀, 22 Jahre. Klinische Diagnose: Hysterie. 18. I. 1924. Haut o. B., gut durchblutet. Am Nagelfalz Capillaren ein wenig länger als durchschnittlich, sonst o. B. Strömung gut.

An der zarten Haut beider Handgelenke zahlreiche feine, knopfförmige Capillaren, sowie reichliche feine subpapilläre Gefäßreiser auf gut gefärbtem Grunde.

10 Sekunden Eisauflage (auf das linke Handgelenk). Nach $1^1/_2$ Minuten tritt eine Rötung des Grundes auf mit starker Vermehrung der Capillaren und Venulae, die vielfach ein Netzwerk bilden. Dieses hält 2 Minuten an, schwindet dann allmählich und ist nach 3 Minuten wieder zum alten Zustand zurückgekehrt.

15 Sekunden Eisauflage (auf das rechte Handgelenk). Nach $^1/_2$ Minute starke Rötung des Untergrundes und Vermehrung der Gefäße wie oben beschrieben, jedoch noch etwas stärker ausgeprägt. Nach $3^1/_2$ Minuten ist noch keine Verminderung aufgetreten.

5 Sekunden Eisauflage (auf die linke Hand). Nur ganz kurze Andeutung einer Reaktion von etwa $^1/_4$ Minute Dauer. *Reaktionszeit* 10 Sekunden.

12 Uhr 32 Min. bis 12 Uhr 37 Min. Vollbad von 20° C.

12 Uhr 41 Min. Haut makroskopisch unverändert, die Stelle über dem linken Handgelenk weist eine Verminderung der Zahl der Capillaren und auch der tieferen Bahnen auf.

10 Sekunden Eisauflage bringt nur eine ganz kurze vorübergehende Reaktion (etwa gleich der bei 5 Sekunden Eisauflage vor dem Bade) hervor.

12 Uhr 55 Min. Die Zahl der Capillaren und Venulae ist jetzt wiederum ungefähr wie vor dem Bade.

10 Sekunden Eisauflage. Nach $^3/_4$ Minuten eine, nach $1^1/_2$ Minuten deutlich abnehmende, nach 3 Minuten völlig verschwundene Rötung und geringe Gefäßvermehrung.

1 Uhr 05 Min. 10 Sekunden Eisauflage. Nach $^1/_2$ Minute eine Reaktion von 2 Minuten Dauer und 1 Minute Zeit des Abblassens wie vor dem Bade.

Es handelt sich in diesem Falle um eine Versuchsperson, bei der das Capillarbild an der Grenze des Normalen stand. Die Reaktion ist schon an sich bei Eisauflage lebhaft. 7 Minuten nach dem Bad war die Reaktion stark herabgesetzt und kehrte erst $^1/_2$ Stunde nach dem Bad wieder ganz zu den Werten vor dem Bade zurück.

Daß diese Herabsetzung der Reaktion auch bei äußerst kräftigen Personen Platz greift, beweist folgender Versuch. Der Mann, um den es sich hier handelt, war ein ungewöhnlich muskulöser, durchaus gesunder Mensch.

Versuchsprotokoll VI.

I. ♂, 21 Jahre, gesund. Makroskopisch helle, etwas gerötete Haut. Am Nagelfalz mittelgroße, gleichmäßige Capillaren mit guter Untergrundfärbung. An den Handgelenken zahlreiche, relativ große Capillaren und venöse Bahnen auf weißem Grund.

15 Sekunden Eisauflage. Ergibt nur eine Andeutung einer Reaktion.

20 Sekunden Eisauflage. Die Capillaren erscheinen (40 Sekunden nachher) ein wenig vermehrt und bleiben noch 5 Minuten so.

30 Sekunden Eisauflage. 1 Minute nach Absetzen des Eises sieht man eine deutliche Erweiterung der venösen Bahnen, in denen zum Teil auch Strömung sichtbar wird. Der Untergrund ist mäßig gerötet. Dieser Zustand dauert knapp 2 Minuten. Makroskopisch entsprechend Erythem.

Reaktionszeit 30 Sekunden.

12 Uhr 18 Min. bis 12 Uhr 23 Min. Bad 20°.

Nach dem Bad sieht die Haut etwas blaß aus, die Stellen über dem Handgelenk sind in der Farbe etwas mehr bläulich. Das Capillarbild zeichnet sich durch eine deutliche Verengerung der Capillaren aus. Die Weite der Venchen entspricht dem früheren Zustand. Sie sehen jedoch mehr blaß und bläulich aus.

12 Uhr 26 Min. 30 Sekunden Eisauflage. Keine Reaktion!

12 Uhr 45 Min. Beobachtung durch eine Unterbrechung gestört.

1 Uhr 05 Min. Eisauflage 30 Sekunden. Capillaren und Venchen verschwinden zunächst, tauchen dann sofort wieder auf, um dann 3 Minuten eine vermehrte Füllung aufzuweisen. Keine Rötung des Untergrundes.

1 Uhr 20 Min. Bild wie vor dem Bade. Auch die Reaktion bei 30 Sekunden Eisauflage entspricht jetzt wieder genau der vor dem Bade.

Diese wenigen Beispiele mögen die Verhältnisse klarstellen. Es sei jedoch nochmals betont, die Stärke der Reaktionen und die Dauer der Nachwirkung bei den Einzelfällen schwanken; dafür weitere Belege zu geben, verbietet die gebotene Kürze.

Das Ergebnis dieser Versuche lehrt, daß *die feinsten Gefäße nach Ablauf länger dauernder thermischer Einwirkungen weniger rasch und weniger intensiv auf neue Reize reagieren.* Man kann hierin den Ausdruck der Belastung erblicken, der die Gefäße durch die Anpassungs- und Regulationsvorgänge im Gefolge der äußeren Einflüsse ausgesetzt sind.

Eine praktische Bedeutung hat dieses Ergebnis für die Erklärung einer wohlbekannten Erfahrung aus der Lehre von der *Erkältung.* Ohne auf die Streitfrage über das Wesen der Erkältung hier näher einzugehen (vgl. (11), (12), (13), woselbst zahlreiche Literaturangaben), sei diese Teilfrage im Anschluß an obige Darlegungen kurz erörtert. Es handelt sich um die auffällige Erscheinung, daß nach einem warmen Bad, nach Tanz oder Sport, selbst schon beim Verlassen eines sehr warmen Raumes die Gefahr einer Erkältung sehr groß sein kann.

Es ist wahrscheinlich, daß diese eben erwähnten Einflüsse die Erregbarkeit der Gefäße in analoger Weise beeinflussen wie die durch Bäder gesetzten thermischen Reize. Wichtig ist dabei, daß die herabgesetzte Reaktionsfähigkeit sich, wie die oben geschilderten Versuche zeigen, *gerade in der Zeit* bemerkbar macht, in der nach den Erfahrungen des täglichen Lebens die Gefahr einer Erkältung besonders groß ist. Die angegebene Testmethode gibt die Möglichkeit eine Reaktion zu messen, die beim Zustandekommen der Erkältung eine wichtige Rolle spielt; sie erlaubt vielleicht auch, bei Rekonvaleszenten und chronisch Kranken (Tuberkulösen), die sich durch ihre Gefäßlabilität auszeichnen, sich eine Vorstellung von der Art ihres veränderten Reaktionsablaufs zu bilden, der ihrer vermehrten Anfälligkeit gegen „Erkältungs"-Infekte zu Grunde liegt.

Literatur.

[1]) *Müller, O.* und *Veiel, E.*, Sammlung klin. Vorträge (Volkmann). Neue Folge. Inn. Med. 1910, Nr. 194—196. — [2]) *Goldmann, E.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **159**, 51. 1914. — [3]) *Müller, O.*, Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart 1922. — [4]) *Nieckau, B.*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **22**, 479. 1922. — [5]) *Weiss, E.*, Deutsches Afchiv f. klin. Med., Bd. 1, S. 119, 1916. — [6]) *Weiss, E.*, Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, herausgeg. von E. Abderhalden. Abt. V, Teil 4, 1; S. 101. — [7]) *Spalteholz, W.*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1893, S. 1. — [8]) *Carrier, E. B.*, Americ. journ. of physiol. Bd. 61, 258. 1922. — [9]) *di Gaspero*, Die Grundlagen der Hydro- und Thermotherapie. Bd. 1. 1922. — [10]) *Bruns* und *König*, Zeitschr. f. physikal. u. diätet. Therapie **24**, 1. 1920. — [11]) *Ruhemann, I.*, Ist Erkältung eine Krankheitsursache und inwiefern? Leipzig 1898. — [12]) *Sticker, G.*, Erkältungskrankheiten und Kälteschäden in Encyklopädie der klin. Med. Berlin 1916. — [13]) *Strasser, A.*, Deutsche Klinik am Eingang des 20. Jahrhunderts. Bd. 1, S. 605. Berlin 1903.

(Aus der Fakultätsklinik für innere Krankheiten des Medizinischen Instituts in Leningrad. — Direktor: Prof. *G. Lang*.)

Über den Ulcusschmerz.

Von

Dr. L. Hirschberg,

Volontärassistent.

(*Eingegangen am 20. August* 1924.)

Die Beobachtungen, welche dieser Arbeit zugrunde liegen, beginnen im Frühjahr 1921, zu einer Zeit, wo die Ulcuskrankheit mit fast epidemischer Häufigkeit am Krankenhausmaterial beteiligt war. In einer verhältnismäßig kurzen Zeit von $1^1/_2$ Jahren konnte ich in unserer Klinik, die damals im St. Trinitatiskrankenhaus (Oberarzt: Priv.-Doz. Dr. *E. Hesse*) untergebracht war, 82 Ulcusfälle beobachten, von denen 40, also rund 50%, zur Operation kamen. Die enorme Nahrungsmittelnot hatte uns damals genötigt, viel öfter als jetzt zur Operation zu raten. Die Kranken wurden von mir persönlich vor und nach der Laparotomie beobachtet, auch hatte ich es mir zur Regel gemacht, bei der Laparotomie unbedingt anwesend zu sein. Es ist dem liebenswürdigen Entgegenkommen der Chirurgen — Dr. *Hesse* und seiner Mitarbeiter — zu verdanken, daß die bioptische Kontrolle in jedem Fall streng wissenschaftlich durchgeführt werden konnte. Zum Zweck einer objektiven Kontrolle meiner Beobachtungen, die bei Beurteilung von Schmerzphänomenen besonders angezeigt ist, habe ich meinem Material 26 operierte Ulcusfälle beigefügt, die mir von Dr. *Tager*[1]) zur Verfügung gestellt worden sind. Es macht das zusammen 66 operierte Fälle aus, die nach dem Sitz des Ulcus, wie folgt, eingeteilt werden:

1. Ulcus ventriculi (alle möglichen Lokalisationen zwischen Kardia und Pylorus	33
2. Ulcus pylori	3
3. Ulcus duodeni	25
4. Ulcera ventric. et duoden.	2
5. Lokalisation unsicher	2
6. Kein Ulcus gefunden	1
im ganzen	66.

Der Einfachheit halber schließen wir die unter 4—6 angeführten 5 Fälle aus. Es bleiben dann 61 Ulcusfälle mit nur je einem Ulcus, dessen

[1]) Assistent an der Inneren Klinik des Instituts für ärztliche Fortbildung, die damals ebenfalls von Herrn Prof. *G. Lang* geleitet wurde.

Lokalisation sichergestellt ist, übrig. Auf Grund der an diesen Fällen gemachten Beobachtungen soll versucht werden, den Ulcusschmerz zu analysieren. Zwei Hauptaufgaben haben wir uns von vornherein stellen müssen. Einmal sollte untersucht werden, welche Anhaltspunkte zur Ergründung der Sensibilitätsverhältnisse des Magendarmkanals die klinische Untersuchung von Ulcuskranken liefern kann, und zweitens, welcher Natur die Reize sind, die den Ulcusschmerz auslösen.

Was die erste Frage betrifft, so kennt die Klinik eigentlich nur ein einziges Symptom des Ulcusschmerzes, das über die Sensibilität des Magens etwas aussagt; es ist das die Hauthyperalgesie im Verlaufe des Ulcusschmerzes, deren Bedeutung von *Head* klargelegt worden ist. Dadurch, daß die *Head*schen Zonen nur in einer Minderzahl unserer Fälle mit genügender Deutlichkeit festgestellt werden konnten, wird ihre große theoretische Bedeutung keineswegs eingeschränkt. Denn sie weisen doch sicher darauf hin, daß innere Organe mit entsprechenden Rückenmarkssegmenten in Verbindung stehen und, wenn letztere vom erkrankten Organ aus gereizt werden, daraus die reflektorische Hauthyperalgesie resultiert. Da die inneren Organe keine oder verschwindend wenig sensible spinale Nerven erhalten (*Dogiel*), so ist anzunehmen, daß zwischen inneren Organen und Rückenmark vegetative Nerven die sensible Leitung besorgen. Es geht auch tatsächlich aus den vorliegenden experimentellen Beobachtungen (*Neumann*, *Kappis*) hervor, daß die Schmerzleitung aus den Bauchorganen an die Nn. splanchici gebunden ist. Daß es sich auch tatsächlich um Leitung durch sympathische Fasern handelt, darf nach den letzten Ergebnissen von *Brüning* und *Gohrbant* mit dem Nicotinversuch als sichergestellt angesehen werden. Die ursprünglichen Angaben *Heads* über die Entstehung der Hauthyperalgesie bekommen hierin eine sichere Grundlage. Eine weitere Frage ist es, ob die geschilderten Verhältnisse nur für die Hauthyperalgesie allein gelten. Bekanntlich hat *Mackenzie* die Hypothese aufgestellt, daß auch der Spontanschmerz auf demselben Wege entstehe. Es braucht dazu nur angenommen zu werden, daß durch Reizung eines Rückenmarkssegmentes nicht nur die Hautäste der Intercostalnerven, sondern auch alle übrigen Äste hyperalgetisch werden, wodurch alle Schichten der Bauchwand — Haut, Muskeln und Peritoneum (nach *Mackenzie* subperitoneales Bindegewebe) — schmerzhaft werden und sowohl Spontanschmerz als Druckschmerz erzeugen. Diesen Vorgang bezeichnet *Mackenzie* bekanntlich als viscero-sensorischen Reflex. Trotzdem diese Hypothese eine logische Erweiterung von allgemein anerkannten Geschehnissen darstellt, hat sie aus zweierlei Gründen keine allgemeine Anerkennung erlangen können. Erstens ist es *Mackenzie* nicht gelungen, die vermutete Beteiligung der tiefen Bauchwandschichten ad oculos zu demonstrieren. Zweitens wird der nicht von der Hand zu weisende Ein-

wand gemacht, daß mit der Lokalisation in der Bauchwand allein der in der Tiefe gefühlte Bauchschmerz nicht erklärt werden könne (z. B. *Schütz*, *Brüning*). Da aber die Hypothese von *Mackenzie* sehr viel für sich hat, so wird sie auch nicht ganz zurückgewiesen, sondern meist als passende Erklärung für manche Begleiterscheinungen des visceralen Schmerzes, wie z. B. irradiierende Schmerzen — akzeptiert, während daneben zur Erklärung der eigentlichen Schmerzen mehrere andere Hypothesen aufgestellt worden sind. Sollten sich aber alle klinischen Erscheinungsformen der visceralen Schmerzen vom Standpunkt des viscero-sensorischen Reflexes eindeutig erklären lassen, so könnte die *Mackenzie*sche Auffassung zu viel größerer Anerkennung gelangen. Es schien daher angebracht, diese Frage noch einmal einer Sichtung zu unterwerfen. Die Fragestellung lautet: 1. Läßt sich die Annahme *Mackenzies* über die Beteiligung aller Äste eines Intercostalnerven am Bauchschmerz klinisch bestätigen oder nicht? 2. Können alle bekannten Lokalisationsformen des Bauchschmerzes als viscero-sensorischer Reflex aufgefaßt werden? Was die erste Frage betrifft, so konnte man eine Entscheidung nur auf dem Wege über das Studium des Druckschmerzes erwarten. Es galt vor allen Dingen, eine Methode auszuarbeiten, die es erlauben sollte, Hyperalgesie einzelner Schichten der Bauchwand gesondert festzustellen. Die üblichen Methoden zur Ermittlung des Druckschmerzes schienen zu diesem Zweck ungeeignet, und zwar besonders deshalb, weil sie ausschließlich eine topographische Abgrenzung von Druckpunkten erstreben, ohne darüber Auskunft geben zu können, zu welchem Organ oder Gewebe der Druckpunkt gehört. Daher kommt es, daß nicht einmal darüber Übereinstimmung herrscht, ob der Druckschmerz in das innere Organ oder in die Bauchwand zu verlegen ist. Während ein großer Teil der Kliniker und namentlich Röntgenologen den Druckschmerz beim Ulcus direkt auf die erkrankte Magenpartie bezieht, nehmen andere mit *Mackenzie* an, daß der Druckschmerz in der Bauchwand lokalisiert ist, und daß Schmerzhaftigkeit innerer Organe dadurch vorgetäuscht wird, daß sie durch hyperalgetische Bauchdecken hindurch palpiert werden. Es wurde bei Untersuchung unserer Kranken auf diesen Punkt ganz besonderes Augenmerk gerichtet. Denn ohne Stellungnahme zu dieser Frage ist eine rationelle Beurteilung des Ulcusschmerzes überhaupt nicht möglich. Im Laufe der Untersuchungen an Ulcuskranken hat es sich gezeigt, daß der Druckschmerz bei verschiedenen Kranken und bei ein und demselben zu verschiedener Zeit ganz beträchtliche Schwankungen an Ausdehnung und Intensität aufweist. Je intensiver der Druckschmerz, je schwächer der Druck, der ihn hervorzurufen imstande ist, um so leichter und sicherer seine Abgrenzung, um so objektiver die erhobenen Befunde. *Melchiors* scharfe Kritik an der Bedeutung von Druckpunkten darf nur insofern gelten gelassen werden,

als es sich um Fälle handelt, wo ein Druckschmerz durch tiefe Palpation oder auf Befragen des Kranken festgestellt werden kann. Es gibt aber eine genügend große Zahl von Ulcuskranken, deren Bauchwand ganz enorm schmerzhaft wird, so daß die Schmerzreaktion nicht minder deutlich ausfällt als beim Untersuchen eines Panaritiums — um bei *Melchiors* Beispiel zu bleiben. Solche Fälle dürfen und müssen studiert werden, und die Befunde sind um so sicherer, je öfter man den Kranken untersucht. Der Gang der Untersuchung gestaltet sich folgendermaßen. Zunächst wird die Sensibilität der Haut in üblicher Weise (Drücken einer Hautfalte oder Nadelstiche) untersucht. Danach wird durch Palpation des Abdomens etwaiger Druckschmerz festgestellt mit besonderer Berücksichtigung seiner Ausdehnung und Intensität. Und nun wird der Kranke aufgefordert, den Kopf langsam vom Kissen abzuheben. Je mehr sich das Kinn dem Brustbein nähert, um so mehr spannen sich die Bauchmuskeln an. Jetzt können Haut und Muskeln abgetastet werden, während alles, was darunter sich befindet, nunmehr der Palpation nicht zugänglich ist. War die Hautsensibilität normal, so verschwindet bei künstlich gespannten Bauchdecken der Druckschmerz vollständig — er mag vorher noch so stark gewesen sein. Ist die Haut hyperalgetisch, so erscheint der Druckschmerz trotzdem ganz bedeutend abgeschwächt. Ich unterlasse es in keinem Fall von Bauchschmerzen, diesen Kunstgriff anzuwenden, und verfüge über eine große Zahl von Beobachtungen, die das geschilderte Ergebnis immer wieder bestätigen. Das prompte Verschwinden des Druckschmerzes macht nicht nur auf den Arzt, sondern auch auf den Kranken einen starken Eindruck. Mancher Kranke traut sich selber nicht und bittet, den Versuch zu wiederholen. Mittels dieser Methode hat sich bei allen unseren Ulcuskranken — und von diesen allein soll in dieser Arbeit die Rede sein — feststellen lassen, daß der Druckschmerz, wenn vorhanden, niemals auf Hyperalgesie der Haut und Muskeln allein, sondern zu seinem allergrößten Teil auf Gewebe zu beziehen ist, die tiefer als die Muskeln gelegen sind. Welches sind nun die Organe, die den Druckschmerz verursachen, ist es die tiefste Schicht der Bauchwand — das Peritoneum parietale oder das kranke Organ — der Magen mit seiner nächsten Umgebung oder schließlich andere Teile des Bauchinnern? Es lassen sich diese Fragen am besten an der Hand einer Krankengeschichte erläutern, die von einem typischen Ulcusfall stammt.

Fall 1. P. N. Aufgenommen 24. IV. 1922. Wächter, 35 Jahre. Vor $1^1/_2$ Jahren 3 Monate lang heftige Schmerzen in der Magengrube. Seit 2 Wochen wieder intensive, attackenweise auftretende, bohrende oder schneidende Schmerzen in der Magengrube, über das ganze Abdomen und gegen den Rücken ausstrahlend. Die Schmerzen erscheinen 3—4 Stunden nach dem Essen, sind aber in der Nacht ganz besonders heftig. Sodbrennen; auf der Höhe der Attacken oft Erbrechen saurer Flüssigkeit, danach promptes Aufhören der Beschwerden. Nach neuer

Nahrungsaufnahme hören die Schmerzen ebenfalls auf. Appetit gut. Verstopfung. Raucher, trinkt nicht, Lues neg.

Status bei der Aufnahme. Mittelgroß, hager, sieht leidend aus. Habitus asthenicus, Costa X fluctuans. Patellarreflexe fehlen, Nervensystem sonst o. B. Brustorgane normal. Abdomen gegen Nabel eingezogen, Mm. recti oben gespannt, rechts etwas stärker. Magenplätschern $3^1/_2$ Stunden nach dem Essen. — Die klinische Beobachtung bestätigt die anamnestischen Angaben über den Verlauf der Schmerzen, nur wird immer deutlicher über Ausstrahlung der Schmerzen gegen den linken Rippenbogen geklagt. Öfters Erbrechen. Atropin subcutan hilft zuerst ausgezeichnet, später weniger gut. Ulcusdiät nicht durchführbar. Vom 12. V. ab immer zunehmende Besserung, wenn auch die Untersuchungen auf okkultes Blut (nach *Gregersen*) nach wie vor stark positiv ausfallen. Magenuntersuchung 30. IV.: Nüchtern 210 ccm (nach M.-R.), HCl 62, G.-A. 80, keine Nahrungsreste. Nach Probefrühstück (50,0 Semmel + 400,0 Wasser) 197 ccm. HCl 55, G.-A. 70, feste Rückstände nach *Elsner* 40 ccm. — Röntgenbefund: Atonischer Hakenmagen, Kontrastbrei sinkt zu Boden. Im Pylorusteil früh einsetzende tief einschneidende Peristaltik. Große Kurvatur 1 Querfinger unterhalb der Nabelhorizontale. Klinische Diagnose: *Ulcus duodeni.* Operation 30. V. 1922 (Dr. *Hesse*). Ulcus ventriculi curv. min. cum penetratione in subst. pancreatis et hepatis. Perigastritis, pericholecystitis, perimesocolitis. Näherer Befund: Peritoneum der vorderen Bauchwand ohne Veränderungen. Großer ptotischer Magen, seine vordere Wand ist intakt. An der kleinen Kurvatur, an der Grenze zwischen Corpus und Pars pylorica ein zweimarkstückgroßes Ulcus. Beim Zurückschlagen des Colon transversum erscheint das Mesocolon mit dem Ulcusgrund verwachsen. Diese Adhäsion wurde stumpf gelöst. Außerdem Stränge zur Gallenblase, Leber, Pankreas. An der oberen Pyloruswand eine flache kleine abgeheilte Ulcusnarbe. G.-enterost. r.-c. post. 6. VII. geheilt entlassen. 8. XII. stellt sich Pat. wieder vor, hat sich ausgezeichnet erholt.

Bei diesem Kranken war der Druckschmerz so stark, daß er durch leisen Druck hervorgerufen werden konnte. Scharf am Rippenbogen und Pr. xiphoid. beginnend, erstreckte sich der Druckschmerz im Anfall bis zur Nabelhorizontale nach unten und bis zur l. mamillaris nach links und rechts. Besonders intensiv war der Druckschmerz in der Mittellinie, und zwar bis zur Mitte zwischen Pr. xiphoid. und Nabel, von da ab zum Nabel zu immer schwächer werdend. Unterhalb der Nabelhorizontale konnte die Bauchwand bis zur Wirbelsäule gedrückt werden, ohne daß dabei Schmerz erzeugt wurde. Außerhalb der Schmerzanfälle erstreckte sich der Druckschmerz nicht unterhalb der Mitte zwischen Pr. xyphoid. und Nabel, darunter konnte jetzt ebenfalls bis zur Wirbelsäule gedrückt werden, ohne daß auch nur geringster Schmerz ausgelöst wurde. Der Übergang vom Schmerzhaften zum Schmerzlosen war stets sehr scharf. Links und rechts hörte der Druckschmerz nach unten zu in derselben Höhe auf, wie in der Mittellinie. Durch tiefes Ein- und Ausatmen wurde diese untere Grenze nicht beeinflußt. Hautsensibilität stets normal. Trotzdem die Oberbauchgegend konstant ziemlich straff angespannt war, ließ sich durch künstlich hervorgerufene noch stärkere Bauchmuskelspannung der Druckschmerz stets in seiner ganzen Ausdehnung zum Verschwinden bringen. *Boas*sche Druckpunkte fehlten stets. Mit dem Nachlassen der Beschwerden wurde der Druckschmerz immer schwächer. und am Tage vor der Laparotomie konnte er nur noch in der Mittellinie durch starken Druck hervorgerufen werden.

Es handelt sich also nicht um Druckpunkte, sondern um ein flächenhaft ausgedehntes schmerzhaftes Gebiet des Abdomens. Verschiebung

innerer Organe bei der Atmung ändert an der Ausdehnung dieses Gebietes nichts. Die untere Grenze war im Anfall tiefer, außerhalb desselben viel höher. Im Bereich dieser letzteren Zone war der Druckschmerz intensiver, hier ließ er sich auch noch am spätesten feststellen. Wodurch war nun in diesem Fall der Druckschmerz verursacht? Haut und Muskeln waren an ihm sicher nicht beteiligt. Waren es innere Organe, die mit Schmerz auf Druck reagierten? Gegen diese Möglichkeit spricht alles, was uns von Druckempfindlichkeit innerer Organe bekannt ist, um so mehr, als wir hier den Schmerz durch ziemlich gespannte Bauchdecken auslösen konnten und der dazu nötige Druck so gering war, daß die inneren Organe kaum beeinflußt werden konnten. Eine ganz enorme Schmerzempfindlichkeit innerer Organe müßte vorhanden sein, wollten wir hier den Druckschmerz auf das Bauchinnere beziehen. Auch müßte sich der Druckschmerz mit den Atembewegungen verschieben. Es bleibt nichts übrig, als anzunehmen, daß der Druckschmerz von einer Hyperalgesie der Bauchwand, und zwar ihrer tiefsten Schicht — des Peritoneum parietale — abhängig war. Dafür sprach auch die scharfe Grenze der Hyperalgesie und ihre verschiedene Ausdehnung während und außerhalb der Schmerzanfälle. Nun ist aber bei der Laparatomie das parietale Peritoneum der vorderen Bauchwand völlig normal gefunden worden. Wir schließen daraus, daß es sich um eine tiefe Hyperalgesie handeln muß, die ebenso auf reflektorischem Wege entstanden ist, wie das von der Hauthyperalgesie bekannt ist.

Ganz ähnliche Befunde ließen sich in zahlreichen anderen Fällen erheben, doch können sie aus Raummangel nicht angeführt werden. Ich lasse nur noch eine Krankengeschichte folgen, die mir ganz besonders geeignet erscheint, den reflektorischen Ursprung der tiefen Bauchwandhyperalgesie zu bestätigen.

Fall 2. J. Sch., 50 Jahre, Landmann. Aufgenommen 26. V. 1922. 8 Monate krank. Intensive Schmerzen in der Magengrube und am linken Rippenbogen, hier das Gefühl des Wundseins in der Tiefe. Schmerzen nie am Tage, sondern regelmäßig in den Abendstunden, sich bis spät in die Nacht hinziehend. Bis zur Aufnahme schwere Bauernarbeit. Derselbe Verlauf der Schmerzanfälle auch in der Klinik; Ulcusdiät wird nicht durchgeführt, sogar Schwarzbrot kann nicht vermieden werden. Oft Erbrechen; Stuhl verstopft. *Status:* Groß, Habitus asthenicus, Costa X fluctuans; Hernia inguinal. sin. recidiv. (operiert vor 20 Jahren). Obere Bauchpartie ziemlich gespannt. Leberrand in seiner ganzen Ausdehnung gut palpabel. Magenbefund: Nüchtern 45 ccm, HCl 20, G.-A. 37, Speisereste 1 ccm. Probefrühstück 235 ccm. HCl 30, G.-A. 60; Elsner 60 ccm. Okkultes Blut in Faeces nach *Gregersen* +++, manchmal pechschwarzer Stuhl. Klinische Diagnose: *Ulcus ventriculi.* Operation 13. VI. 1922 (*Hesse*). 4 Querfinger oberhalb des Pylorus großes ins Pankreas durchgefressenes Ulcus der kleinen Kurvatur. Ausgedehnte Verwachsungen zwischen hinterer Magenwand und hinterer Bauchwand. Leber, Gallenblase und parietales Peritoneum der vorderen Bauchwand o. B. Mesocolon transversum zu einem silberfarbenen bindegewebigen

Band umgewandelt, so daß es Mühe kostete, das zur Gastroenterostomie nötige Fenster zu bilden. Beschwerdefrei entlassen.

Hier hatte der Druckschmerz bei der Aufnahme folgende Ausdehnung: Am Pr. xiphoideus und dem linken Rippenbogen entlang beginnend, erstreckte sich der Druckschmerz bis in die Gegend des Promontoriums. Weiter unten sowohl als rechts von der Mittellinie konnte auch bei stärkerem Druck kein Schmerz ausgelöst werden. Nach einigen Tagen rückte die untere Grenze nach oben, und zwar befand sie sich im Anfall 3 Querfinger oberhalb des Nabels, außerhalb der Anfälle in der Mitte zwischen Proc. xiphoideus und Nabel. Palpierte man von links nach rechts, so konnte man stets feststellen, daß der Druckschmerz scharf an der Mittellinie aufhörte, die ganze rechte Bauchseite war stets auch gegen stärkeren Druck schmerzfrei. Palpierte man bei tiefer Inspiration den Leberrand, so erschien auch er rechts von der Mittellinie stets schmerzfrei, während er nach links stets schmerzhaft erschien. Hautsensibilität normal. *Künstliche Bauchdeckenspannung brachte den Druckschmerz prompt zum Verschwinden.*

Hier halte ich die ausgesprochen einseitige Lokalisation des Druckschmerzes mit scharfer Grenze in der Mittellinie für einen direkten Beweis dafür, daß es sich um eine auf dem Nervenwege übertragene tiefe Bauchwandhyperalgesie handelt. Auch die Ergebnisse der Leberpalpation sprechen dafür, daß die Hyperalgesie die Bauchwand betrifft, denn an der Leber konnten auch bei geöffneter Bauchhöhle keine Veränderungen gefunden werden, die eine isolierte Druckempfindlichkeit des linken Leberrandes erklären könnte: die Palpation dieses Leberteiles erschien schmerzhaft, weil er durch hyperalgetische Bauchdecken hindurch palpiert wurde. Gleichartige Feststellungen konnten mehrmals gemacht werden. Eine weitere interessante Beobachtung soll hier erwähnt werden. Wenn im Laufe der Beobachtung die Ulcusschmerzen aufhören, verschwindet meist früher oder später auch der Druckschmerz. Handelt es sich um Fälle mit palpabler Leber, so kann man oft genug feststellen, daß die Palpation des Leberrandes bei der Inspiration noch dann Schmerzen macht, wenn auf Druck an derselben Stelle die Bauchwand schmerzlos erscheint. Da in all diesen Fällen die Leber klinisch gesund war und auch bei der Laparotomie normal gefunden wurde, so muß diese Erscheinung so gedeutet werden, daß es beim Abklingen der Hyperalgesie zu einer Stufe kommt, wo durch Eindrücken der Bauchwand kein Schmerz mehr ausgelöst werden kann, während durch Einklemmen der Bauchwand zwischen Leberrand und palpierender Hand die Hyperalgesie der Bauchwand noch deutlich festgestellt werden kann. Deshalb darf ein Fehlen von Druckschmerz an solchen Stellen der Bauchwand, wo sie nicht gegen eine feste Unterlage gedrückt werden kann, mit größter Vorsicht beurteilt werden. Sicher fehlt der Druckschmerz dann, wenn er auch durch Aufdrücken der Bauchwand gegen die Wirbelsäule oder ein konsistentes Organ nicht ausgelöst wird; sicher vorhanden und deutlich ausgeprägt ist er nur dann, wenn er auf leisen Druck prompt erscheint. Daher halten wir jeden stärkeren Druckschmerz im Hypogastrium für

ein sicheres Zeichen der tiefen Bauchwandhyperalgesie und sind uns gewiß, daß eine solche fehlt, wenn, wie in der Nabelregion, bis zur Wirbelsäule gedrückt wird, ohne daß Schmerz geäußert wird. Mit diesen Kautelen kann die Ausdehnung des Druckschmerzes diagnostische Bedeutung erlangen, wie das weiter unten ausgeführt werden soll. Hier sei hervorgehoben, daß wir auf Grund der gebrachten klinischen Befunde uns berechtigt fühlen, die Anschauungen *Mackenzies* über die tiefe reflektorische Hyperalgesie der Bauchwand zu bestätigen. Diese tiefe Hyperalgesie ist nach unserer Beobachtung eine viel häufigere Begleiterscheinung des Ulcus als die Haupthyeralgesie. Daß letztere trotzdem viel besser bekannt ist, darf ihrer leichten Feststellbarkeit wegen nicht wundernehmen. Wenn wir nunmehr an der übertragenen Hyperalgesie der Bauchwand nicht zweifeln dürfen, so muß von neuem die Frage aufgeworfen werden, ob auch der Spontanschmerz durch reflektorische Reizung der Intercostalnerven erklärt werden kann. Da ist zunächst nachzusehen, wo der Spontanschmerz von Ulcuskranken verlegt wird. An unserem Material ergibt sich folgende Zusammenstellung: über Schmerzen in der Mittellinie klagten 19 Kranke; in der Mittellinie mit gleichzeitiger Ausstrahlung gegen einen oder beide Rippenbögen — 40 Kranke, über Schmerzen nur rechts oder links — 6 Kranke. In den weitaus meisten Fällen ist also der Schmerz in der Mittellinie angegeben. Es ist das ein Ergebnis, das mit einer Lokalisation der Schmerzen in den Intercostalnerven allein nicht in Einklang gebracht werden kann. Denn die Intercostalnerven, und ihre peritonealen Äste nicht weniger als die Hautäste, besitzen das Vermögen genauer Lokalisation der Empfindung. Es kann also nur die links- bzw. rechtsseitige Ausstrahlung auf die Intercostalnerven zurückgeführt werden, für den Schmerz in der Mittellinie kann das augenscheinlich nicht gelten. Und das ist auch tatsächlich der schwierigste Punkt für die *Mackenzie*sche Hypothese. Diese Schwierigkeit läßt sich aber überwindeu, wenn man sich die Frage vorlegt, ob denn die Intercostalnerven die einzigen Nerven sind, die am viscerosensorischen Reflex teilnehmen könnten. Seitdem *Kappis* in den Mesenterien echte sensible segmentär angeordnete Spinalnerven entdeckte, liegt es auf der Hand, anzunehmen, daß diese Mesenterialnerven ebenfalls reflektorisch gereizt werden können. Daß diese den Schmerz eben in der Mittellinie lokalisieren, ist ja aus entwicklungsgeschichtlichen Gründen von vornherein verständlich. In diesem Sinne ist auch die Beobachtung von *Wilms* zu deuten, daß durch Zug am Mesenterium einer Hernie Schmerzen in der Magengrube ausgelöst werden konnten. Auf diese Möglichkeit, die Lehre vom viscero-sensorischen Reflex zu vervollständigen, habe ich in einem Vortrag vor dem allrussischen Internistenkongreß in Petersburg im September 1922 hingewiesen. Mit der Vorstellung, daß der viscero-sensorische Reflex auch die *Kappis*schen

Mesenterialnerven betrifft, gewinnen wir eine einheitliche Auffassungsmöglichkeit für den Ulcusschmerz mit allen seinen Begleiterscheinungen. In einer so verwickelten Frage, wie die Deutung der Schmerzphänomene, bedeutet diese Einheitlichkeit einen großen Fortschritt, weshalb wir uns auch berechtigt fühlen, den, ich möchte sagen, erweiterten viscero-sensorischen Reflex als einzig annehmbare Hypothese zur Auffassung des Ulcusschmerzes hinzustellen. Wir nehmen also an, daß sowohl Spontan- wie Druckschmerz beide auf dem Wege des viscero-sensorischen Reflexes entstehen. Die Lokalisation des einen wie des anderen wird danach davon abhängen, welche Rückenmarkssegmente mit dem krankhaften Gebiet in Zusammenhang stehen. Für den Magen kommen die Dorsalsegmente VI—IX in Betracht. Daß diese Segmente beim Ulcus nicht alle gleich stark betroffen werden, beweisen diejenigen Fälle, für die unsere Fälle 1 und 2 als Prototype gelten dürfen. Während die Hyperalgesie in der Nabelregion bald nach dem Anfall verschwindet, hält sie sich im Hypogastrium viel länger, auch nachdem die Schmerzanfälle ganz aufgehört haben. Das kann nicht anders gedeutet werden, als daß diejenigen Rückenmarkssegmente, die mit dem ulcerierten Magenteil in Verbindung stehen, stärker und konstanter gereizt werden als die benachbarten Segmente. Daß wir trotzdem keine sichere topische Ulcusdiagnostik besitzen, hat wohl seine Gründe. Erstens ist die Hyperalgesie der Bauchwand oft so wenig deutlich ausgeprägt, ihre richtige örtliche Begrenzung macht, wie oben ausgeführt, oft so große Schwierigkeiten, daß in einem großen Teil der Fälle eine sichere topische Diagnose auch tatsächlich unmöglich ist. Zweitens muß die Irradiation störend wirken, wenn nicht oft genug untersucht wird und die Befunde zu verschiedenen Zeiten miteinander nicht verglichen werden. Berücksichtigt man diese Schwierigkeiten, so wird sich eine Anzahl Ulcusfälle finden lassen, wo eine richtige topische Diagnose möglich sein wird. In unserem Fall 1 hätte die falsche Diagnose Ulcus duodeni nicht gestellt werden müssen, wenn die ziemlich hochgelegene untere Grenze der Hyperalgesie berücksichtigt worden wäre. Ich habe auch tatsächlich in einer späteren Periode meiner klinischen Beobachtungen in einigen Fällen richtig ein Ulcus ventriculi da diagnostizieren können, wo dem klinischen Verlauf nach die Diagnose U. pylori bzw. duodeni näher lag. Des hohen theoretischen und praktischen Interesses wegen führe ich hier ein paar dieser Fälle an. Zunächst aber noch ein lehrreicher Fall mit falscher Diagnose.

Fall 3. G. A. Aufgenommen 19. IV. 1922. Arbeiter, 49 Jahre alt. 4 Jahre krank; im Winter gewöhnlich Besserung. Schmerzen in der Magengrube 2 Stunden nach dem Essen, am stärksten gegen Abend. Nachts stets beschwerdefrei. Oftes Erbrechen, starkes Sodbrennen. Neue Nahrungsaufnahme lindert die Schmerzen, ebenso wie Erbrechen, Soda, Wärmflasche. *Status:* Mittelgroß, gut ernährt, kräftig gebaut. Rechter M. rectus gespannt. Druckschmerz am Abdomen: in der Mittellinie und rechts vom Rippenbogen bis zur Nabelhorizontale, links weniger

deutlich. Hinten rechts vom 9. Dorsalwirbel ein sehr deutlich ausgebildeter Druckschmerz. — Magenbefund normal. — Röntgen: Schmaler, hypertonischer Magen mit tief einschneidender und hoch einsetzender Peristaltik. — Okkultes Blut meist schwach positiv.

Schon nach 2—3 Tagen nach der Aufnahme lassen die Schmerzen und das Erbrechen nach, über Sodbrennen wird noch länger geklagt. Die Nabelregion wird bald vom Druckschmerz völlig frei, letzterer läßt sich nun deutlich nur noch dicht unterhalb des Pr. xiphoid. und an beiden Rippenbögen entlang feststellen. In dieser Ausdehnung (weiter unten wird auch durch starken Druck kein Schmerz mehr hervorgerufen) hält sich aber der Druckschmerz bis zur Operation trotz fehlender Schmerzattacken. Klinische Diagnose: *Ulcus duodeni*. Operation (Dr. *Goldberg*, Marienkrankenhaus) 6. VI. 1922. Parietales Peritoneum der vorderen Bauchwand normal. Magen und Pylorus ohne Veränderungen. Duodenum ganz in Adhäsionen eingebettet, von da Stränge zum Magenkörper und zur Gallenblase. Letztere enthält keine Steine. Diagnose: Ulcus duodeni. Nach 4 Tagen Exitus. Sektionsbefund: Ulcus ventriculi. Perigastritis adhaesiva. Das zum größten Teil abgeheilte Ulcus sitzt an der hinteren Magenwand in der Nähe der kleinen Kurvatur, 3 cm unterhalb der Kardia. Duodenalschleimhaut intakt.

Hier ließ der klinische Verlauf mit Recht an ein Ulcus duodeni denken. Das einzige Symptom, das die richtige Diagnose trotzdem fördern konnte, war der sehr hoch gelegene Druckschmerz, der aber nicht richtig ausgenutzt wurde.

Es folgen 2 Fälle, in denen dieses geschehen konnte, weil der Zusammenhang schon erkannt war.

Fall 4. T. O. Aufgenommen 3. XI. 1922. Arbeiter, 36 Jahre alt. Seit April 1922 starke Schmerzen in der Magengrube, Erbrechen, Sodbrennen, Aufstoßen. Unter Einhaltung von Diät konnte der Kranke bis vor 1 Monat bei der Arbeit bleiben, mußte sie aber wegen steigender Beschwerden schließlich aufgeben. Die Schmerzen beginnen in der Magengrube, strahlen gegen die Schulterblätter, besonders das linke, aus. Solange Pat. noch arbeitete, bekam er die Schmerzen nach jeder Mahlzeit, sie waren aber auch damals schon am Abend am stärksten. Als er bettlägerig wurde, stellten sie sich regelmäßig 2 Stunden nach dem Abendessen ein, um bis spät in die Nacht zu dauern. Erleichterung brachten Wärme, Soda, ein paar Schluck Milch. — Magenbefund normal. Okkultes Blut stets positiv. Röntgen: Normaler Tonus, schwache Peristaltik, schmerzhafter Dauerbulbus. — Intensive Schmerzattacken wiederholen sich jeden Abend bis zur Operation. Druckschmerz: Dicht unterhalb des Pr. xiphoideus und am rechten Rippenbogen entlang. Weiter unten kann bis zur Wirbelsäule gedrückt werden, ohne daß Schmerz ausgelöst wird. Durch künstliche Bauchdeckenspannung wird der Druckschmerz zum Verschwinden gebracht.

Trotzdem die Anamese und der klinische Verlauf auf ein Ulcus pylori-duodeni hinwiesen, wurde von uns die Diagnose U. ventriculi gestellt, weil der Druckschmerz hoch lokalisiert war, die Nabelregion dagegen stets schmerzfrei erschien.

Operation 8. XII. 1922 (*Hesse*). Ulcus curvat. min. Das Ulcus sitzt am oberen Drittel, also näher zur Kardia. Unterhalb des Ulcus ziehen straffe Stränge zur Leber. Das Lig. hep.-gastricum ist verkürzt.

Fall 5. M. Tsch. Aufgenommen 8. IX. 1922. Buchhalter, 33 Jahre alt. Seit 1919 jeden Sommer 3 Monate lang heftige Magenschmerzen, dazwischen völlig

beschwerdefrei. Letzte Schmerzperiode seit Juli 1922. Schmerzattacken nüchtern, 1—2 Stunden nach den Mahlzeiten, in der Nacht nur im Anschluß an das Abendessen. Erleichterung bringen Erbrechen, Wärme, früher auch Soda. Verlegt wird der Schmerz in die Magengrube, von da strahlt er nach links und rechts gegen die Rippenbogen aus. Appetit gut; Stuhl verstopft, in der Latenz normal. *Status:* Mittelgroß, abgemagert. Stigmata degenerationis. Engbrüstig. Sehr labiles Nervensystem, schwitzt sehr oft. — Magenbefund o. B. Abdomen weich. Headsche Zone D. VIII beiderseits schön ausgebildet. Druckschmerz sehr intensiv vom Pr. xiphoid. bis zur Mitte zwischen ihn und Nabelhorizontale, erstreckt sich in derselben Ausdehnung nach rechts, links weniger deutlich. Weiter unten ist der Druckschmerz viel weniger deutlich, trotzdem hier bis zur Wirbelsäule gedrückt werden kann. Während der Beobachtung bleibt das Hypogastrium allein stets intensiv schmerzhaft, was uns trotz klassischer Anamnese zur Diagnose Ulcus ventriculi veranlaßt. Das Operationsprotokoll (Dr. *Hesse*) lautet: Ulcus curv. min. Das Ulcus sitzt in der Mitte zwischen Pylorus und Kardia. Dünne Stränge ziehen zur Leber. Von der hinteren Magenwand im Bereich des Ulcus zieht ein straffer Strang zum Pankreas, so daß letzteres mit dem Magen hervorgezogen wird. Resectio circularis ventriculi. Am Resektionspräparat ist ein trichterförmiges Ulcus vorhanden, dessen Ränder verdickt sind, so daß nur noch an der Spitze des Trichters kein Epithel vorhanden ist. — Am 19. X. 1922 ist der Kranke beschwerdefrei entlassen.

Diese Krankengeschichten illustrieren zur Genüge, wie in geeigneten Fällen ein deutlicher Zusammenhang zwischen Ulcussitz und Druckschmerz zur richtigen Diagnose den Weg weisen kann. Und wenn wir durch eingehende Analyse des viscero-sensorischen Reflexes von neuem auf diesen Zusammenhang aufmerksam gemacht worden sind, so scheinen uns auch umgekehrt die angeführten Beobachtungen für die Lehre vom viscero-sensorischen Reflex eine sichere Stütze zu liefern. Damit ist viel für die Klinik gewonnen, denn, wie oben ausgeführt wurde, lassen sich alle Grund- und Nebenerscheinungen des Ulcusschmerzes mit dem viscero-sensorischen Reflex einheitlich verstehen.

Der viscero-sensorische Reflex bedeutet natürlich nichts mehr als eine Erklärung für die Art der Nervenleitung, deren sich die Reize bedienen, die zum Schmerz führen. Damit ist aber noch nichts über die Natur dieser Reize selbst gesagt. Dieser zweiten wichtigen Komponente des Ulcusschmerzproblems wollen wir uns nun zuwenden. Zur Einleitung in diese Frage greife ich wieder zu meinem Material zurück. Über den zeitlichen Verlauf der Schmerzattacken ergibt sich folgendes: über Schmerzen ausschließlich am Tage klagten 18 Kranke (14 U. ventr., 3 U. pylori, 1 U. duodeni); am Tage sowohl wie in der Nacht 27 Kranke (9 U. ventriculi, 18 Ulcus duodeni). Eine kleine Gruppe von 8 Kranken bekamen ihre Schmerzen erst in den Abendstunden, blieb also am Tage beschwerdefrei (s. unsere Fälle 2 und 4). Endlich traten in 2 Fällen die Schmerzen nur in der Nacht auf, und schließlich in 3 Fällen wurde über konstante Schmerzen geklagt. Der Nachtschmerz kommt also in einer beträchtlichen Zahl der Fälle vor, *wobei ein durchgreifender Unterschied zwischen*

U. ventriculi und U. duodeni keineswegs zu bestehen scheint. Verfolgen wir das zeitliche Auftreten der Schmerzen noch weiter und untersuchen ihren Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme, so erhalten wir folgende Zusammenstellung. Über Schmerzen nach dem Essen wurde geklagt:

1. Im Laufe der ersten $^1/_2$ Stunde . . .	in 8 Fällen	U. v. 4;	U. d. 1;	U. p. 3
2. Zwischen $^1/_2$ und 1 Stunde	in 8 „	U. v. 3;	U. d. 5;	—
3. Zwischen 1 und 2 Stunden	in 19 „	U. v. 15;	U. d. 4;	—
4. Zwischen 2 und 3 Stunden	in 12 „	U. v. 5;	U. d. 7;	—
5. Später als 3 Stunden	in 10 „	U. v. 3;	U. d. 7;	—
6. Ohne deutlichen Zusammenhang . .	in 2 „	U. v. 2;	U. d. —;	—
7. Unregelmäßig	in 2 „	U. v. 1;	U. d. 1;	—
	in 61 Fällen	U. v. 33;	U. d. 25;	U. p. 3.

Es ist zu betonen, daß der Schmerz bei den Kranken mit weitgehender Regelmäßigkeit aufzutreten pflegte, so daß der zeitliche Verlauf der Attacken in der Tat zu einem Charakteristikum des betreffenden Falles wird. Wir ersehen aus der Zusammenstellung, daß es offensichtich nicht vom Sitz des Ulcus im Magen, Pylorus oder Duodenum abhängt, ob der Schmerz bald nach dem Essen oder erst nach einigen Stunden auftritt. Um so größere Bedeutung für die topische Ulcusdiagnose erlangt die Beurteilung des Druckschmerzes, allerdings mit den oben angegebenen Kautelen. Wenn wir ferner die einzelnen Gruppen der Zusammenstellung miteinander vergleichen, so ersehen wir, daß der Zeitraum, während dessen der Schmerz nach dem Essen auftreten kann, große Schwankungen aufweist, und zwar von mehreren Minuten bis mehreren Stunden. Zwischen den Extremen bestehen allmähliche fließende Übergänge, größere Lücken sind nicht vorhanden. Danach scheinen die üblichen Bezeichnungen „Früh-“ und „Spätschmerz“ nicht gerade glücklich gewählt zu sein, denn in einer beträchtlichen Zahl der Fälle wird es offensichtlich der persönlichen Willkür überlassen werden müssen, die eine oder die andere Bezeichnung zu wählen. Endlich sei darauf hingewiesen, daß der Ulcusschmerz in der größten Zahl unserer Fälle nicht mit dem Beginn der Verdauungstätigkeit des Magens aufzutreten pflegt, sondern erst in 1—2—3 und mehr Stunden nach dem Essen. Und damit kommen wir zu einer grundlegenden Tatsache, die aufs engste mit der Lehre von den Reizen, die zum Ulcusschmerz führen, verbunden ist. Denn hätten wir ein strenges Zusammengehen der Schmerzattacken mit der Verdauungstätigkeit, so dürfte ohne weiteres behauptet werden, daß die motorische und sekretorische Funktion des Magens diejenigen Reize liefern, die den viscero-sensorischen Reflex in Gang setzen und so die Schmerzen auslösen. Da nun dies nicht immer der Fall ist, und da der Spätschmerz nichts anderes bedeutet, als daß der ulcuskranke Magen stundenlang arbeiten kann, ohne Schmerzen zu erzeugen, so sind physiologische Geschehnisse als Schmerzreize in Mißkredit geraten und patho-

logische an ihre Stelle gesetzt worden. Bevor wir uns aber diesen letzten zuwenden, möchte ich die bekannte Hypothese von der Summation der Reize, die das verspätete Eintreten von Schmerzen erklären sollte, aus folgenden Gründen zurückweisen. Bei allen Ulcuskranken läßt sich feststellen, daß zwischen 2 Schmerzattacken die Hyperalgesie gewöhnlich erhalten bleibt. Das bedeutet augenscheinlich, daß jedesmal zu Beginn der Magentätigkeit die Nervenbahnen, die die Schmerzleitung besorgen, in einem enormen Erregungszustand verharren. Daß hier der kleinste Reiz schon den Schmerz auslösen müßte, erscheint so selbstverständlich, daß unter diesen Umständen von einer Summation der Reize wohl kaum die Rede sein kann. Was nun die pathologischen Reize betrifft, die am Ulcusschmerz Schuld tragen sollten, wie enorme Kontraktionen, Pylorusspasmus u. dgl., so haben diese Vorstellungen im Tierexperiment insofern eine Stütze erhalten, als es dort meistens nur mit derartigen künstlichen Reizen gelingt, viscerale Schmerzen auszulösen, während andere, nicht minder starke Reize unwirksam bleiben. Doch deckt sich diese Auffassung keineswegs restlos mit der klinischen Beobachtung am Ulcuskranken. So hat sich herausgestellt, daß die Atropinwirkung keineswegs auf Lösung eines Pylorusspasmus zurückgeführt werden kann, weil Atropin Pylorusschluß hervorruft (*Klee*, *Lasch*). Damit fällt der Pylorusspasmus für einen guten Teil der Fälle als schmerzauslösende Ursache weg, wie das von *v. Bergmann* und von mir (l. c.) hervorgehoben wurde. Was andersartige Magenspasmen anlangt, so fällt es auf, wie selten bei der Röntgendurchleuchtung über Schmerzen geklagt wird, wenn spastischer Sanduhrmagen, spastische Einziehung, tiefeinschneidende Peristaltik u. dgl. direkt sichtbar sind. Dies ist so allbekannt, daß es sich erübrigt, Belege dafür aus Krankengeschichten zu bringen. Damit soll keineswegs gesagt sein, daß diesen pathologischen Erscheinungen jede Bedeutung für die Schmerzauslösung abgesprochen werden soll. Es muß vielmehr daraus gefolgert werden, daß auch diese abnormen Kontraktionen keineswegs *unter allen Umständen* mit Ulcusschmerz einherzugehen brauchen, wodurch die Spasmen als *einzige und ausschließliche* schmerzmachende Ursachen an Bedeutung verlieren. Ebenso verliert dadurch die stillschweigende, den spasmogenen Schmerztheorien zugrunde liegende Annahme, daß die physiologische Magentätigkeit Ulcusschmerzen nicht machen kann, jegliche Berechtigung. Die Unsicherheit, die bei der Deutung der Schmerzattacken entsteht, sobald sie auf die einen oder anderen Reize zurückgeführt werden sollen, tritt besonders deutlich hervor, wenn einzelne, genau beobachtete Ulcusfälle miteinander verglichen werden. Um das prägnanter hervortreten zu lassen, führe ich folgendes Operationsprotokoll eines Kranken an, der an Ulcusschmerzen litt, welche regelmäßig 15—30 Minuten nach dem Essen, und zwar ausschließlich am Tage, aufzutreten pflegten:

„Peritoneum parietale der vorderen Bauchwand o. B. An der kleinen Kurvatur, 3—4 Querfinger oberhalb des Pylorus, eine große narbige Einziehung mit Infiltrat von Taubeneigröße. Vom Ulcus zieht zur Gallenblase ein fester Strang, der sich zur unteren Leberfläche fortsetzt. Ausgedehnte Verwachsungen mit der hinteren Bauchwand, mit dem Pankreas und Mesocolon tranversum."

Vergleichen wir diesen Fall mit Fall 1 (P. N.), so fällt die weitgehende Ähnlichkeit der anatomischen Veränderungen bei beiden Kranken sofort auf. Und trotzdem weisen beide einen ganz verschiedenen Verlauf der Schmerzattacken auf; bei dem einen ausgesprochene Spät- und Nachtschmerzen, bei dem anderen nicht minder ausgesprochene Frühschmerzen. Wenn man ferner in Betracht zieht, daß es sich um Fälle mit normalen Motilitäts- und Sekretionsverhältnissen handelt, so geht daraus hervor, daß in diesen beiden Fällen die Reize, die zum Schmerz führen, völlig identisch sein müssen. Es kann also keineswegs an der Natur dieser Reize gelegen sein, daß der Ulcusschmerz bei beiden einen so verschiedenen Verlauf angenommen hat. Es drängt sich die Annahme auf, daß irgendwelche Kräfte im Spiel sind, die unabhängig von Magenfunktion und anatomischen Veränderungen in den Schmerzverlauf so eingreifen, daß das eine oder das andere Krankheitsbild resultiert. Das anatomische Substrat — das Ulcus — in seiner Wechselbeziehung mit der Magenfunktion bleibt in beiden Fällen das gleiche, die Kräfte dagegen, die den Verlauf der Attacken bestimmen, wirken individuell verschieden und scheinbar außerhalb des Krankheitsortes. Je mehr Ulcusfälle in eingehender Weise durchmustert werden und nach Anamese, Krankheitsverlauf und Operationsbefund miteinander verglichen werden, um so sicherer wird die Einsicht, daß zur Erklärung der sich ergebenden verschiedenen Verlaufstypen der Schmerzen anatomisch-funktionellle Erscheinungen von seiten des Magens nicht genügen. Am Ort der Erkrankung selbst kann die Ursache der abweichenden Schmerztypen nicht liegen. Ebensowenig kann sie in der spezifischen Art der visceralen Sensibilität gesucht werden, denn letztere, so kompliziert sie auch sein mag, bleibt ja für alle Kranken die gleiche. Fassen wir kurz zusammen, so ergibt sich folgende von den bisherigen Anschauungen abweichende Auffassung des Ulcusschmerzproblems: Die Ulcusschmerzattacke, wenn sie einmal da ist, ist eine natürliche Erscheinung und wird von Reizen verursacht, die stets in genügender Zahl und Stärke, sicher aber während der Verdauung vorhanden sind und auf dem Wege des viscero-sensorischen Reflexes wirksam werden. Abwechslung von Schmerzattacken mit stundenlangen schmerzfreien Perioden gestaltet sich aber so, daß sie keineswegs immer mit gleichzeitigem Auftreten bzw. Aufhören der wirksamen Reize in Einklang gebracht werden kann. Ebensowenig lassen sich die individuellen Verlaufstypen der Schmerzattacken mit Verschiedenheiten in der Reizbildung erklären. Es entsteht daraus

die Notwendigkeit, die Ursachen für die Abwechslung von Schmerz und Schmerzfreiheit außerhalb der Bildungsstätte der Reize zu suchen. Wir ersehen daraus sofort, daß das Ulcusschmerzproblem insofern sich grundsätzlich ändert, als nicht für den Schmerzanfall als solchen, als vielmehr für die schmerzfreien Perioden der Grund gesucht werden muß. Denn daß bei sicher vorhandenen Reizen (z. B. während der Magenverdauung) und unversehrter Leitungsbahn Schmerzen ausbleiben können und, wie wir gesehen haben, in den weitaus meisten Fällen stundenlang auch tatsächlich ausbleiben — das macht das eigentliche Problem aus. Zugleich wird es auch klar, daß wir es mit einem Problem zu tun haben, das in das Gebiet der Physiologie der Erregung und Hemmung im Nervensystem gehört. Und wenn bisher die Hemmung an reflektorischen Vorgängen studiert worden ist, so sind nichtsdestoweniger Tatsachen aus dem Gebiete der Schmerzempfindung bekannt, die man ebenfalls als „Ausbleiben von Schmerzen trotz wirksamer Reize und unversehrter Leitungsbahn" bezeichnen kann. Es ist das die manchmal zu beobachtende vorübergehende Schmerzlosigkeit von Schußwunden oder sonstigen Verletzungen, wenn sie im Zustand starker psychischer Erregung erlitten werden. Erst wenn die Erregung vorbei ist, stellt sich der Schmerz ein. In dieser Richtung — in dem Einfluß von Hemmungen im Gebiet der den Reiz leitenden Nervenbahnen — muß die Erklärung der zeitlichen Verschiedenartigkeit des Ulcusschmerzes gesucht werden. Es soll die Analyse des Ulcusschmerzproblems in dieser neuen Richtung in einer weiteren speziellen Arbeit stattfinden.

Zum Schluß sei darauf hingewiesen, daß die Betrachtungen über den Ulcusschmerz, wie sie uns durch die klinische Beobachtung aufgedrängt worden sind, imstande sind, auch die Forschung auf dem Gebiete der visceralen Sensibilität auf neue Bahnen zu lenken. Denn bis heute ist gar nicht berücksichtigt worden, daß diesbezügliche Experimente unter Umständen ausgeführt werden, die ein mächtiges Eingreifen von Hemmungserscheinungen wahrscheinlich machen. Während der Laparotomie in Lokalanästhesie befindet sich das Versuchsobjekt in einem Zustand von enormer psychischer Erregung und von Schreck. Was unter diesen Umständen als Unwirksamkeit von Reizen aufgefaßt wird, wird sich vielleicht als Hemmungsvorgang viel sicherer deuten lassen. Hierin werden vielleicht die grundverschiedenen Ergebnisse, zu denen verschiedene Forscher unter gleichen Versuchsbedingungen gelangt sind, eine Erklärung finden können.

Zusammenfassung.

1. Durch eingehende Beobachtung des Druckschmerzes beim Ulcus läßt sich die Auffassung *Mackenzies* über die tiefe Bauchwandhyperalgesie bestätigen.

2. Der durch die Beteiligung der *Kappis*schen Mesenterialnerven „erweiterte" viscero-sensorische Reflex genügt für Erklärung der Magensensibilität und der Lokalisationsverhältnisse des Ulcusschmerzes.

3. Zwischen Ulcussitz und Lokalisation des Druckschmerzes läßt sich in geeigneten Fällen ein segmentärer Zusammenhang feststellen, was sowohl zur topischen Diagnose beiträgt als auch die Hypothese vom viscero-sensorischen Reflex erhärtet.

4. Es ist überflüssig, zur Erklärung des Ulcusschmerzes spezifische Reize heranzuziehen; das Ulcus selbst zusammen mit der Magenfunktion sind genügende Reizquellen.

5. Einer besonderen Erklärung bedarf dagegen der *unterbrochene* Verlauf des Ulcusschmerzes, zumal das Ausbleiben der Schmerzen keineswegs immer mit einem Ausbleiben der Reize zusammenfällt. Die Erklärung ist in Hemmungserscheinungen zu suchen, die sich im schmerzleitenden nervösen Apparat abspielen.

6. Die bisherigen Experimente zur Ergründung der visceralen Sensibilität bedürfen einer Revision, weil sie ohne Berücksichtigung von wahrscheinlichen psychogenen Hemmungserscheinungen ausgeführt worden sind.

Literatur.

v. Bergmann, Mitt. a. d. Geb. d. Med. u. Chirurg. 4. Supplem. 1923. — *Brüning*, Arch. f. klin. Chirurg. **116**. 1921. — *Brüning*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 17. — *Brüning* und *Gohrbant*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 49 und 1922, Nr. 33. — *Dogiel*, Arch. f. Anat. u. Physiol., Anat. Abt. 1890, S. 130. — *Head*, Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei Visceralerkrankungen. Berlin 1898. — *Hirschberg*, Therapeut. Archiv **1**. 1923 (russisch). — *Kappis*, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **26**. 1913 und Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **115**. 1919. — *Klee*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, **129** und **133**. — *Lasch*, Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 17. — *Mackenzie*, Krankheitszeichen und ihre Auslegung. Würzburg 1913. — *Melchior*, Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **115**. 1919. — *Neumann*, Zentralbl. f. Physiol. **26**, Nr. 6. 1912. — *Schütz*, Boas' Arch. **23**. 1917. — *Wilms*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **100**. 1909.

Über die Wirkung der Valsalva schen Probe auf den Kreislauf.

Von

Prof. Giovanni Galli, Lecco.

Mit 7 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 20. September 1924.*)

In der sonst bemerkenswerten Monographie von *A. Pongs*: *Der Einfluß tiefer Atmung auf den Herzrhythmus und seine klinische Verwendung, Berlin 1923,* ist die V. Probe in einem kurzen Anhang am Schlusse des Buches gestreift, obwohl der Autor selbst die Probe „*die vornehmste Prüfung*" des Herzens nennt (S. 7).

Bei Klinikern und Physiologen existiert, mit Unrecht, eine gewisse Voreingenommenheit gegen die V. Probe. Diese Probe ist von *Valsalva*, geboren in Imola im Jahre 1666, gestorben in Bologna im Jahre 1723, in die Medizin im Jahre 1704 eingeführt worden, aber obwohl sie so alt ist, ist sie wenig geachtet worden. Sie besteht aus einem kräftigen Expirationsversuch, bei geschlossener Glottis, nachdem man den Thorax in die tiefste Inspirationsstellung gebracht hat.

„Auffallend gering ist der Nutzen, den die Klinik aus der Bearbeitung dieses Gebietes (V. Probe) gezogen hat," schreibt *Albrecht*[1]); der wohlverdiente Forscher der Atmungsreaktionen auf das Herz vernachlässigt aber auch den klassischen Versuch von *Valsalva*. *Luciani*[2]) ist sehr umsichtig in seinem Urteil über diese Probe, welche „nicht ausführbar ist ohne eine gewisse Gefahr, besonders bei nicht mehr jungen Leuten, die einen nicht sehr soliden und normal funktionierenden Kreislaufapparat besitzen".

Von einigen Ärzten wird die Probe zur Kupierung der tachykardischen Anfälle verwendet; der wärmste Anhänger ist *Aug. Hoffmann*. Andere sonst angesehene Autoren erwähnen die Probe nicht: *J. Mackenzie*, ein großartiger Kardiologe, wenn auch manchmal paradoxal, spricht nur von tiefem, wiederholtem Atmen. „Oft können die Anfälle dadurch beendigt werden, daß der Kranke einfach einige Male tief atmet," (es ist der Mühe wert, die weiteren Worte dieses Autors[3]) zu zitieren, weil meine Arbeit ihre Unrichtigkeit beweisen), „sich auf die Brust mit kaltem

[1]) Atmungsreaktion des Herzens und ihre Verwendbarkeit bei der klinischen Prüfung der funktionellen Leistungsfähigkeit des Herzens. Jena 1910.

[2]) Fisiologia dell'uomo, Vol. 1, pag. 197. 1901.

[3]) Lehrbuch der Herzkrankheiten. Berlin 1923, S. 29.

Wasser wäscht oder Erbrechen herbeiführt. Im Anfang glaubte ich zu wissen, wie man den Anfall beenden könne, aber ausgedehntere Erfah-

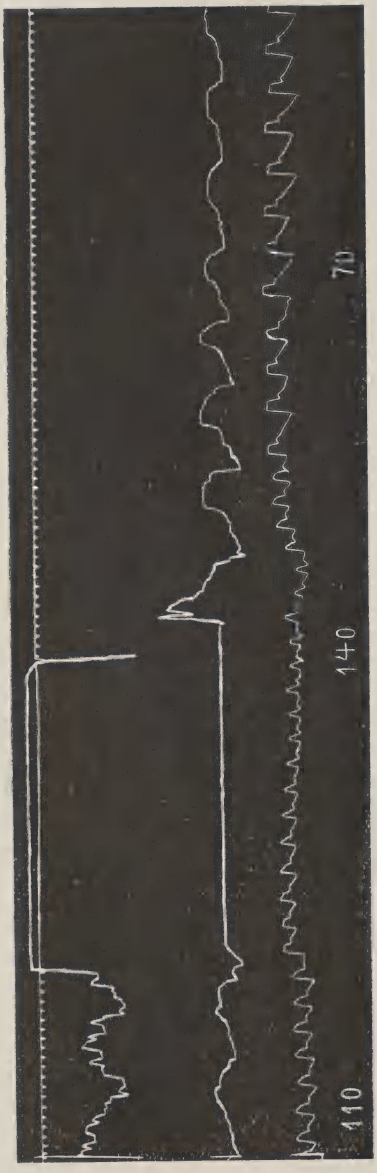


Abb. 1. Die Pulsfrequenz steigert während der Valsalvasprobe und nimmt merklich ab nach der Probe.

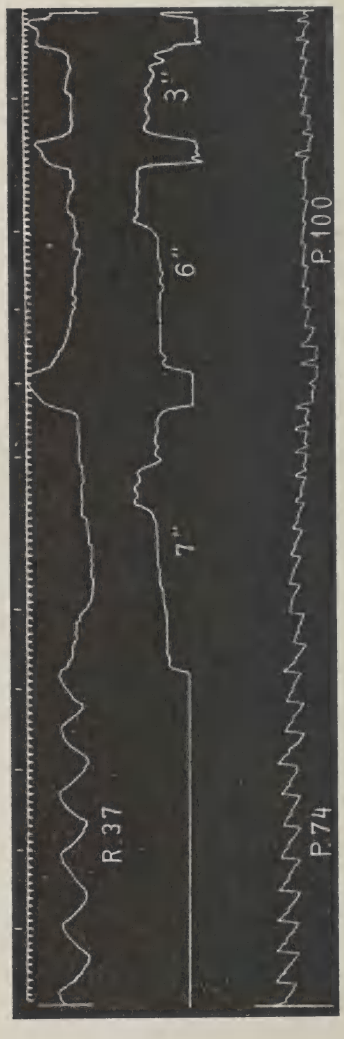


Abb. 2. Sycuronismus zwischen Atmung und Puls (R 1 : P 2) vor der Valsalvasprobe.

rung hat mir gezeigt, daß in den Fällen, wo der Anfall aufhörte, dies aus einem mir unbekannten Grunde geschah und mit den Mitteln, die ich angewendet hatte, gar nichts zu tun hatte."

Schon vor Jahren hatte ich persönlich vom Düsseldorfer Herzpathologen *Hoffmann* die Güte der V. Probe preisen gehört; in seinem Buche[1]) stellt er klar die Bedingung des Erfolges. „Ich kenne mehrere Kranke, die ihre Anfälle dadurch jahrelang, wenn sie gleich im Beginne eines solchen, das Verfahren anwandten, sofort beenden konnten."

Die Abbildungen dieser Arbeit sind meines Erachtens sehr beweisend für die mächtige Wirkung der V. Probe auf den Kreislauf. Sie stammen aus einer Sammlung, die ich in verschiedenen Jahren bei gesunden und kranken Menschen zusammengestellt habe. Abb. 1 gibt eine klare Idee der Wirkung auf die Pulsfrequenz. Die Dauer der Probe ist deutlich in der Abbildung zu sehen an der großen Erhebung der oberen Kurve, welche so in die Höhe geht, daß die Zeitmarkierung verhindert wird. Auch an der mittleren Kurve, welche die Atmung angibt, ist die Dauer der V. Probe zu sehen: die Kurve wird nämlich geradlinig. Nach dem Aufhören der Probe kommen die Atmungsbewegungen wieder auf der Kurve zum Vorschein. Die Pulsfrequenz ist deutlich vermehrt während der V. Probe, und wenn sie aus ist, vermindert sich rasch die Frequenz und wird am Ende geringer als sie am Anfang war.

Wenn die V. Probe hintereinander wiederholt wird, ist keine Zeit für die Verminderung der Pulszahl vorhanden. Abb. 2 zeigt eben diese Möglichkeit. Die Dauer der einzelnen Proben vermindert sich rasch; die 1. dauert 7 Sek., die 2. 6 Sek., die 3. nur 3 Sek. Dieses

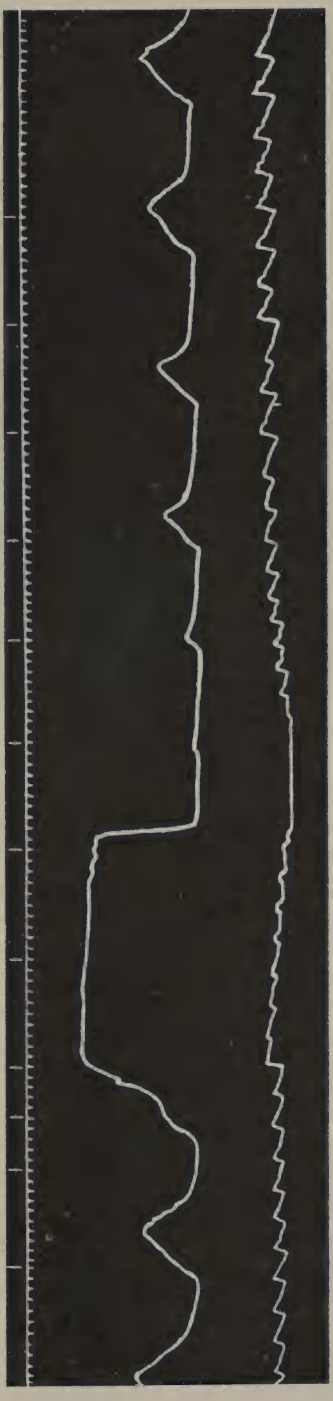


Abb. 8. Herzstillstand durch die Valsalvasprobe; Puls ganz verschwunden. Eine Extrasystole nach Valsalva. Eigenartige „Atmungstreppe" nach Valsalva.

[1]) *A. Hoffmann*, Lehrbuch der funktionellen Diagnostik und Therapie der H. und gef. Krank. Wiesbaden 1920, S. 721.

rasche Abklingen der Probe ist ein Zeichen der geringen Resistenz des Individuums, und in der Tat kommt die Abbildung von einem Rekonvaleszenten.

Abb. 2 ist interessant aus einem anderen Grunde. Wenn man Atmungs- und Pulszahl vergleicht, sieht man am Anfang der Abb., daß ein konstantes Verhältnis besteht. Einer Atmung entsprechen 2 Pulse. Dieses Synchronismus zwischen Atmung und Herz ist ziemlich häufig und besteht mit einem Verhältnis von Rl : P2, wie im vorliegenen Fall, oder von Rl : Pl, oder von R1 : P3. Dieses eigenartige Synchronismus ist von mir eingehend studiert worden[1]).

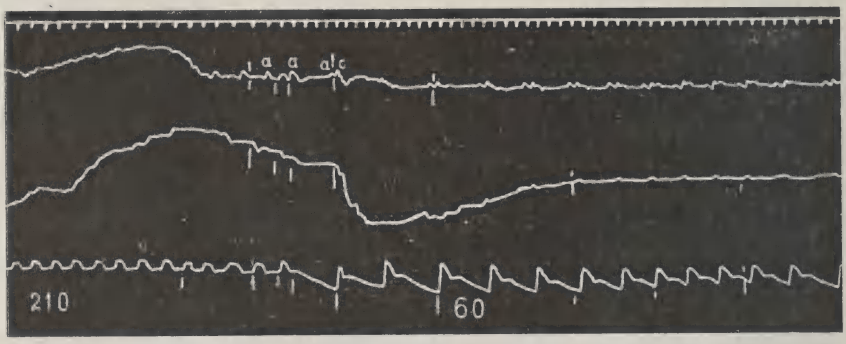


Abb. 4. Kupierung eines tachycardischen Anfalles durch Valsalva.

Abb. 3 zeigt bedeutsamere Wirkungen der V. Probe als Abb. 1 und 2: die Herztätigkeit ist verschwunden. Wenn man das Herz auskultiert, hört man die Töne immer rascher und schwächer werden, bis sie ganz verschwinden. Fühlt man gleichzeitig den Puls, so merkt man, daß er auch verschwindet. Für einen Augenblick bleibt also das Herz untätig; das macht allerdings einen großen Eindruck. Ich habe aber nie eine üble Folge davon gesehen.

Diese mächtige Wirkung der V. Probe auf das Herz, ist gerade im Auge zu behalten, um uns die Kupierung der tachykardischen Anfälle zu erklären, wie man unten sehen wird (Abb. 4).

Eigenartig ist die Form der Atmung nach der V. Probe in Fig. 3. Die Atmung hat ein treppenartiges Aussehen, welches an die Herztreppe von *Bowditch* erinnert. Über die Genesis dieser Atmungstreppe habe ich mich in einer früheren Arbeit geäußert[2]). Als ich vor 6 Jahren diese und ähnliche Kurven Professor *Luciani* in Rom vorlegte und Bericht erstattete über meine Studien, war der alte und erfahrene Physiologe ganz erstaunt über die von der V. Probe hervorgerufenen Erscheinungen.

[1]) Synchronismes cardiorespiratoires. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang, 1924, Avril.

[2]) L'escalier Respiratoire après l'epreuve de Valsalva. Arch. intern. Phys., de'cembre 1923.

Der Frequenzwechsel durch die V. Probe bei den tachykardischen Anfällen ist deutlich zu sehen in Abb. 4. Die Herzfrequenz war während des Anfalles zirka 210 in der Minute. Die Dauer der V. Probe geht aus der mittleren Kurve hervor, wo sie die große Erhebung zeigt. Gegen Ende der Probe kommt die Umstimmung der Frequenz, welche plötzlich von 210 auf 60 fällt.

Der Mechanismus dieser Umstimmung ist schematisch angegeben auf der Fig. 5. Die Abbildung ist leicht zu verstehen ohne weitere Erklärungen, die anderswo[1]) zu finden sind. Auf einen Blick sieht man, daß der Vorhof zuletzt schlägt (ultimum moriens riens); der Ventrikel antwortet nicht mehr und der Anfall hört auf. Der neue Rhythmus

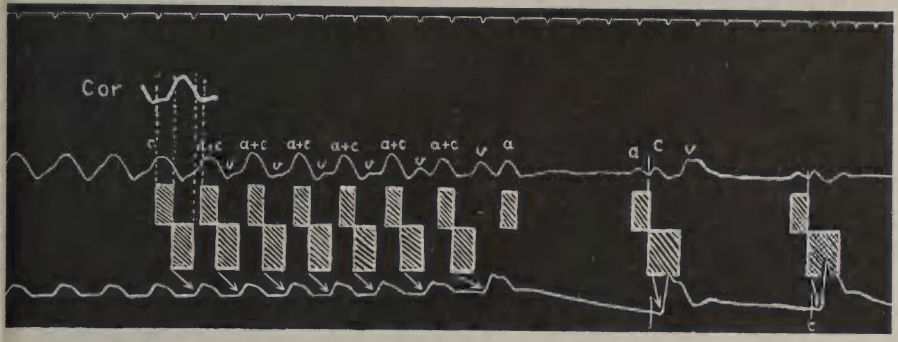


Abb. 5. Mechanismus der Kupierung eines tachycardischen Anfalles (*Atrium ultimum moriens — Atrium primum movens*).

fängt normalerweise mit der Vorhofsystole (atrium primum movens), nachdem das ganze Herz eine Zeitlang untätig war.

Abb. 6 zeigt 2 Eigentümlichkeiten, welche sie von den anderen Abbildungen leicht unterscheiden lassen. Die V. Probe wurde verschiedene Male wiederholt, aber in weiteren Abständen und in kurzer Dauer. Der Puls wird während der Probe langsamer, statt frequenter. Nach dem Aufhören der Probe entsteht ein Synchronismus zwischen Puls und Atmung, aber im Verhältnis von Pl : Rl.

Eigenartig ist auch Abb. 7. Es handelt sich um eine einfache Tachykardie mit einer Pulsfrequenz zwischen 100—130. Die Abbildung zeigt eben eine anfängliche Frequenz von 120. Der Puls ist regelmäßig sowie die Atmung, welche eine Frequenz von zirka 40 in der Minute hat. Die Dauer der V. Probe ist zu sehen in der oberen und mittleren Kurve: sie ist ziemlich lang und hat eine Dauer von zirka 15 Sek. Auch hier ist die Wirkung der V. Probe sehr akzentuiert. Die Pulsfrequenz wird immer größer und die Form der Welle ändert sich, so daß sie an diejenige der paroximalen Tachykardie erinnert. Wie oft zu sehen ist, wenn der Anfall

[1]) Mécanisme de terminaison dans le trachyc. parox. Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang 1919.

am Ausgehen ist, werden die Wellen immer größer. Einige Sekunden, nachdem die Probe aus ist, ändern sich plötzlich Form und Frequenz des Pulses. Die Frequenz ist viel geringer und die Welle ausgedehnter. Der Rhythmus wird extrasystolisch. Ich habe ziemlich oft die Entstehung von Extrasystolen nach V. beobachtet (siehe auch Abb. 3), manchmal sogar gegen Ende der Probe selbst. Diese V. arhytmie ist schnell vorübergehend, und in der Tat sieht man die 2 letzten Pulse wieder regelmäßig werden. Die folgenden waren beständig rhythmisch, und aus Raummangel ist die Abbildung hier abgeschnitten worden.

Ich glaube Genügendes aufgetischt zu haben, um das Interesse der Kollegen auf die Probe zu lenken. Sie bietet außer einer reinen wissenschaftlichen Interesses die Möglichkeit einer erfolgreichen Behandlung einiger Herzerscheinungen, die sonst nicht leicht zu beeinflussen sind, z. B. die einfache Tachykardie und die Paroxismale.

Wir sollen auch nicht vergessen, daß die Probe, wenn auch in milderer Form, die geläufigste Tatsache im täglichen Leben jedes Menschen ist. Wenn wir husten oder nießen, wenn wir ein Gewicht heben, machen wir im Grunde eine V. Probe. Während dieser Akte ist die Glottis mehr oder weniger geschlossen und der Thorax vorher in die Inspirationsstellung gebracht. Wie nach der klassischen Probe, endet der Akt mit einer kräftigen Ausatmung. Beim Pressen während des Stuhlganges, beim Gähnen, Schlucken, Erbrechen, Nasenputzen, beim Koitus, Instrumentblasen, Schreien, Singen, Laufen, Steigen, während der Geburt, im allgemeinen bei jeder Arbeit, kommt die V. Probe mehr oder weniger ausgeprägt zum Vorschein. Wir werden später sehen, daß es möglich ist, durch einige dieser Manöver die tachykardischen Fälle zu kupieren.

Die Herzkranken zeigen oft eine Art von Atmung, welche einer vermilderten V. Probe entspricht. Wenn sie einatmen, machen sie nämlich den Mund auf, während bei der Ausatmung der Mund geschlossen wird. Schon vor Jahren habe ich die Aufmerksamkeit auf diese Atmung gelenkt[1]).

Bei Einatmung fließt das Blut rascher aus den Venen in den sich erweiterten Brustkasten und steigert die Zugkraft der Lungen auf die Herzwand. Die Ausatmung wirkt im entgegengesetzten Sinne. Die größten Wirkungen entstehen bei kräftiger Einatmung und geschlossener Glottis (*Müllersche Probe*), bzw. bei der V. Probe. Es liegt auf der Hand, daß je schwächer die Herzwand ist, desto mehr wirkt der Lungenzug der Müllerschen Probe, bzw. der Lungenüberdruck der V. Probe. Diese letzte Probe wirkt herzverkleinernd, also die Systole begünstigend, die Müllersche Probe begünstigt die Diastole. Wir haben gesehen, daß die V. Probe so mächtig wirken kann, daß keine Diastole mehr möglich ist und der Puls verschwindet, weil kein Blut mehr vom Herzen aufgesaugt wird.

Es war nötig, dies vorauszuschicken, um die Art der von mir be-

[1]) Significato diagnostico del polso paradosso. Policlinico, sez. med. 1904.

Abb. 6. Synchronismus zwischen Atmung und Puls (P1 : R1 nach Valsalva.

Abb. 7. Bedeutendes Zunehmen der Pulsfrequenz während Valsalva. Bigeminismus und Trigeminismus kurzer Dauer nach Valsalva.

obachteten Atmung zu verstehen. Die Ausatmung ist oft bei den schwereren Fällen von einem Stöhnen begleitet, so daß die Expiration laut und ausgezogen wird. Die Glottis schließt sich mehr auf solcher Weise, als bei der gewöhnlichen Ausatmung und wird wirkungsvoller auf das Herz. Umgekehrt die Einatmung bei geöffnetem Mund geschieht unter geringerem Lungenzug und erschwert deswegen nicht so sehr die Herzsystole, ohne auf der anderen Seite den Blutzuzug zu benachteilen. Ich will auch etwas sagen über die mechanischen Mittel, die fähig sind, den tachykardischen Anfall zu kupieren. *Wenckeback* nennt sie abenteuerlich. Es lohnt sich, die Worte von diesem guten Kenner der Herzaryhthmien zu zitieren. „Bis jetzt ist die Behandlung der tachykardischen Anfälle eine rein empirische. Sie entleiht ihre Vorschriften hauptsächlich der Erfahrung bei spontanem Aufhören der Anfälle. Man beobachtete, daß allerlei scheinbar zufällige Vorkommnisse den Anfall kupieren konnten und rief nun diese Zufälligkeit absichtlich herbei. Ructus, Würgbewegungen hatten zuweilen den gewünschten Erfolg, so kam man zum Hervorrufen von Ructus, von Würgbewegungen durch Rachenkitzel, von Erbrechen eventuell durch Brechmittel. So werden dann Vorschriften gegeben über auf dem Boden hocken, über tiefe Kniebeugen, tiefe Atemzüge oder den Atem anhalten; man übte die Bauchkompression, verschrieb Laxiermittel oder evakuierende Darmeinläufe. Gähnen hilft zuweilen und wird deshalb vorgeschrieben. Von anderer Art sind die verschiedenen Hauptreize, besonders Kälte (Eisbeutel, Schröpfköpfe, heiße Umschläge[1]).“

Ich hatte einen Patienten, der seinen Anfall kupieren konnte, indem er sich mit voller Schwere des Körpers auf das Sofa hinwarf. Im Grunde sind alle diese Manöver mehr oder weniger ausgesprochene V. Proben. Fassen wir sie so auf, so erklären wir uns leicht ihre Wirkung, und von Abenteuerlichkeit ist keine Rede mehr.

Und zuletzt noch ein Wort über die günstige Wirkung der natürlichen V. Proben, die, wie gesagt, so häufig bei jedem Menschen und jeden Tag geschehen. Dieser wiederholte natürliche sistolbegünstigende Lungenüberdruck, wovon eine Nachahmung in Abb. 6 zu sehen ist, ist zu vergleichen der Muskelspannung beim Gehen und Arbeiten, die den Blutlauf in den Gefäßen begünstigt. Wir sehen deswegen oft genug, daß mäßige progressive Tätigkeit viel günstiger ist als bewegungsloses Liegen, wobei Atmung und Muskel ohne Anregung sind.

Ich habe mir vor 12 Jahren einen Apparat bauen lassen, mit welchem ich auf passive Art Atmung und Bauchmuskel Herzkranker anrege, und damit kann ich nach Belieben und ohne jede Anstrengung für den Patienten, ihm Hilfe bringen. Meine Erfahrung darüber werde ich in einer späteren Arbeit veröffentlichen.

[1]) *Wenckeback*, Die unregelmäßige Herztätigkeit und ihre klinische Bedeutung. Berlin 1914, S. 151.

Zur klinischen Bakteriologie und Therapie der Pyelitis und Cystopyelitis.

Von

Privatdozenten Dr. **Beckmann** und **Dr. van der Reis.**

(Aus der Medizinischen Klinik der Universität Greifswald. — Direktor: Professor *H. Straub.*)

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 26. August 1924.*)

Seit *Opitz*[1]) und *Lenhartz*[2]) sind die Bedeutung und das häufige Vorkommen der Cystitis und Cystopyelitis in einer Reihe neuerer Arbeiten hinreichend gewürdigt worden, so daß an dieser Stelle ein Hinweis genügen dürfte.

Die Erkenntnis, daß das vielgestaltige Krankheitsbild nicht immer harmlos und ausschließlich von rein lokaler Bedeutung ist, sondern auch in Beziehungen zu den Menstruations- und Gestationsvorgängen des weiblichen Organismus steht und darüber hinaus zur Allgemeininfektion (Lit. bei *Leschke*[3]) führen kann, oder in Schrumpfniere und Atrophie der Niere [*Fr. v. Müller* und *Naunyn*[4])] übergeht, erklärt die Bemühungen, zu einer rationellen Therapie zu kommen. Das ideale Ziel aller Behandlungsmethoden darf nicht nur ein Verschwinden der klinischen Symptome, sondern muß eine Heilung im *bakteriologischen* Sinne sein, d. h. die bakterielle Infektion muß beseitigt werden [*Haas*[5]), *Schottmüller*[6]), *Hohlweg*[7])]. Die Mannigfaltigkeit der Behandlungsmethoden zeigt schon, daß es kein Mittel und Verfahren gibt, das in allen Fällen gleich wirksam wäre. *Einen* Grund hierfür glauben wir darin sehen zu dürfen, daß gemeinhin die *Art* der Bakterien zu wenig berücksichtigt wird, weil man sich daran gewöhnt hat, in dem Bact. coli. den fast alleinigen Erreger der Cystitis und Cystopyelitis zu sehen. Wenngleich nach der Literatur das Bact. coli auch in einer großen Zahl der Fälle — vor allem bei Frauen — die Ursache der Infektion ist (70—86%) — *Posner*[8]), *Levy*[9]), *Lenhartz*[10]), *Lindemann*[11]), *Wossidlo*[12]), *Albeck*[13]), *Scheidemandel*[14]) — dürfen dennoch die übrigen Infektionserreger nicht vernachlässigt werden, und man darf sich nicht mit einer bakterio*skopischen* Diagnose begnügen, die nur auf Grund eines Grampräparates gestellt ist, sondern muß eine *kulturelle Differenzierung der Mikroben* verlangen.

Die Therapie, die eine Entfernung der krankmachenden Keime erreichen soll, kann nur dann voll wirksam sein, wenn sie nicht schematisiert, sondern nach Möglichkeit spezifisch gegen die verschiedenen Keimarten eingestellt wird. Wenn wir an einer Reihe von männlichen und weiblichen Patienten mit Cystitis und Pyelitis eine genaue Differenzierung der Bakterien vorgenommen haben, so wissen wir, daß auch frühere Autoren neben Coli andere Cystitis- und Pyelitiserreger fanden [*Huntemüller*[15]), *Heim*[16]), *Lehmann-Neumann*[17]), *H. Straub* und *Krais*[18]), *Schneider*[19]), *Baginsky*[20]), *Wolf*[21]), *Montt Saavedro*[22]), *Richet*[23]), *Meyr* und *Hinmann*[24]). Weitere Literaturangaben finden sich bei den zitierten Autoren]. Aber im Hinblick auf die Möglichkeiten einer ätiologischen Therapie und auf die vielfach zur Gewohnheit gewordene Ideenverbindung Infektion der Harnwege mit Koliinfektion glauben wir, einmal ausführlich auf diese Verhältnisse eingehen zu sollen.

In der folgenden Tabelle sind die bakteriologischen Befunde von 76 Patienten zusammengestellt:

Tabelle I.

	Zahl der Patienten		Summa	In Prozenten		Gesamtzahl
	männl.	weibl.		männl.	weibl.	
Koli	8	42	—	—	—	—
davon beweglich	5	27	—	—	—	—
„ unbeweglich	3	15	50	10,526	55,263	65,788
hämolytisch im ganzen	5	30	—	—	—	—
Aerogenes	2	2	4	2,631	2,631	5,263
Bact. cloacae	—	2	2	—	2,631	2,631
„ typh.	1	1	2	1,315	1,315	2,631
„ paratyph. A.	1	—	1	1,315	—	1,315
„ paratyph. B.	—	1	1	—	1,315	1,315
„ enteritid	—	1	1	—	1,315	1,315
„ faec. alcaligenes	—	2	2	—	2,635	2,653
Staphylokokken	4	2	6	5,263	2,635	7,894
Streptokokken	2	—	2	2,631	—	2,631
Bact. fluorescens non liquefaciens	2	1	3	2,631	1,315	3,947
„ xerosis	—	1	1	—	1,315	1,315
„ proteus	—	1	1	—	1,315	1,315
	20 = 26,3%	56 = 73,7%	76			

Bei unserem Material, das alle in einem bestimmten Zeitraum in der Klinik behandelten Fälle umfaßt, zeigt sich deutlich die stärkere Beteiligung des weiblichen Geschlechts (76,683%), während die Beteiligung der Männer nur 26,3% betrug (*Hohlweg* ca. $33^1/_3$%, *Lenhartz* 7,5%). Eine Bedeutung der Obstipation (*Fr. v. Müller*) und anderer Störungen im Bereich des Magendarmkanals (*Rovsing, Opitz, Meyer-*

Betz, Münnich, A. Meyer, Lindemann, Löwenberg[25])], für die Entstehung der Pyelitis konnten wir bei unseren Kranken nicht feststellen. Dagegen fanden sich bei $^1/_3$ der weiblichen Patienten entzündliche Veränderungen im Bereich der Genitalorgane. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wollen wir keine Stellung zu der Frage nehmen, ob es sich um aszendierende oder deszendierende Infektionen handelt. Ein Fall von Cystitis post deflorationem allerdings gestattet ohne weiteres die Annahme einer aszendierenden Infektion. Die Patientin erkrankte mit typischen Beschwerden; Zeichen für eine Pyelitis waren nicht festzustellen. Als Erreger konnte das Bact. faecalis alcaligenes festgestellt werden, das in

Abb. 1. Cystitis durch Faecalis alcaligenes.

der Kultur alle typischen Merkmale aufwies und mit einem Stamm, den uns Herr Prof. *K. B. Lehmann*-Würzburg freundlichst zur Verfügung stellte, vollkommen übereinstimmte. Aus dem Stuhl wurde trotz wiederholter Versuche kein Alkaligenesstamm gezüchtet, es gelang jedoch mit Hilfe der Darmpatronenmethode, ihn aus dem unteren Ileum zu gewinnen. Blutkulturen blieben steril. Das Serum der Kranken agglutinierte eine 24stündige Schrägagarkultur des Urinstammes bis zu der Verdünnung 1 : 1500, eine gleiche Kultur des Dünndarmstammes nur bis 1 : 100±. Dagegen wurden beide Stämme durch Normalseren (von 6 Patienten) nicht ausgeflockt. Der Unterschied in der Agglutinabilität der aus dem Krankheitsherd und dem Darm gezüchteten kulturell übereinstimmenden Stämme ist um so bemerkenswerter, als nach der Art der Entstehung die Übertragung eines Darmkeimes in die Vulva naheliegt. Die Agglutininbildung gegen den Urinstamm dürfte aber ein deutlicher Hinweis auf den Einfluß der Lokalinfektion der Harnwege auf den Gesamtorganismus sein. Unser Fall bot insofern noch eine Besonderheit, als sich bei der Zystoskopie außer einer stark entzündlich geröteten Schleimhaut in der Gegend beider Uretermündungen kleine, grauweiße, fetzigbelegte Geschwüre fanden, die in Abb. 1 dargestellt sind. In

dem Maße wie der Urin bakterienfrei wurde und die entzündlichen Produkte verschwanden, gingen auch die Geschwüre zurück. Da trotz wiederholter sorgfältigster bakteriologischer Untersuchungen unter Verwendung von Anreicherungsverfahren keine anderen Mikroben nachgewiesen werden konnten und auch der Tierversuch für den Nachweis von Tuberkelbazillen negativ ausfiel, glauben wir uns zu der Annahme berechtigt, das Bact. faecalis alcaligenes als Erreger der Entzündung, die mit Geschwürsbildung einherging, ansprechen zu dürfen. Den Fällen von *Petruschky*, *Fischer*, *Hamm*, *Fürth*, *H. Straub* und *Krais*, *Krais*[26]) und *Leichtentritt*[27]), die eine Menschenpathogenität des Bact. faecalis alcaligenes bewiesen, können wir unsere Beobachtung zur Seite stellen.

Bei der Züchtung der Keime stellte sich als vorteilhaft heraus, eine Vorkultur in Zuckerbouillon anzulegen und erst von ihr aus feste Nährböden zu beimpfen. Gute Resultate lieferte auch das Vorgehen *Huntemüllers*[15]), das Urinsediment direkt zu Gußplatten zu verarbeiten. Da es in der Klinik von Wichtigkeit ist, die bakteriologische Diagnose möglichst schnell zu sichern, bedienten wir uns zur ersten Orientierung folgender Reihe: Gärungsröhrchen mit Traubenzuckerbouillon, Gärungsröhrchen mit Milchzuckerbouillon, Traubenzuckeragar, Endoagar, Drigalskiagar, Milchröhrchen, Gelatinehochschichtröhrchen.

Aus den Gärungsröhrchen, die gleichzeitig über Gasbildung und Art der Gase unterrichteten, wurde die Prüfung auf Beweglichkeit vorgenommen. Je nach Bedarf wurde dann in einer zweiten Reihe und im Agglutinationsversuch die Art der Keime weiter bestimmt. In den ersten Kulturen konnte häufig eine Schädigung der Keime beobachtet werden, die sich in ihrer Schwerzüchtbarkeit äußerte, so daß die erste Kultur gelegentlich steril blieb oder eine Wachstumsverzögerung bis zu 48 Stunden aufwies. Es ist anzunehmen, daß die Bakterien durch Immunstoffe des Körpers [*G. Michaelis*[28])] in ihrer Vitalität geschädigt werden können. Dafür spricht auch der Umstand, daß sie in flüssigen Medien, die eine weitgehende Verdünnung garantieren, schneller und sicherer anwachsen als auf festen Nährböden, auf denen die Wirkung der Abwehrstoffe eine intensivere und längerdauernde bleibt. Die Kolonien sind oft sehr kümmerlich und wachsen erst auf der Subkultur zu normaler Größe aus. Bei den Staphylokokken und Streptokokken fanden wir wiederholt einen Verlust der gelben Farbstoffbildung, die sich erst später einstellte. Die farblosen Kolonien ließen uns anfangs an Verunreinigungen denken, obgleich die Urinentnahme unter sorgsamster Asepsis vorgenommen wurde. Die Kolikeime zeigten besonders häufig bemerkenswerte Abweichungen von der Norm, sie waren unbeweglich, wuchsen zu Fäden aus, 3 mal waren sie in direkten hängenden Tropfen vollkommen verklumpt. Das Auftreten der Fadenbildung, wie sie *Pfaundler* im Immunserum fand, ließ nicht nur an das Vorhandensein von Agglutininen im

Urin denken, sondern auch an andere Einflüsse wie Auftreten von Salzkonzentrationen oder Harnbestandteilen, die für das Wachstum schädlich sind. Agglutinine haben wir bei *keinem* Fall nachweisen können, müssen also den Untersuchungen zustimmen, die Agglutinine erst bei dem Entstehen von Nierenstörungen im Urin auftreten sahen. Dagegen konnte bei 23 Patienten 20 mal der Nachweis der spezifischen Agglutinine im Serum geführt werden und zwar agglutinierte das Serum bei makroskopischer Betrachtung

Bact. coli	1	mal	bis	zu	einem	Titer	von	1 : 100
	4	„	„	„	„	„	„	1 : 1000
	4	„	„	„	„	„	„	1 : 2000
	3	„	„	„	„	„	„	1 : 5000
	1	„	„	„	„	„	„	1 : 20 000 ±
	3	„	nicht agglutiniert.					
Bact. lactis aerogenes	1	mal	bis	zu	einem	Titer	von	1 : 500
	1	„	„	„	„	„	„	1 : 1000
	1	„	„	„	„	„	„	1 : 2000
Bact. paratyphus A	1	„	„	„	„	„	„	1 : 5000
„ paratyphus B	1	„	„	„	„	„	„	1 : 500
Bact. fluoresc. non liquefaciens	2	„	„	„	„	„	„	1 : 500

Über den Wert der Serumdiagnostik der Kolistämme finden sich in der Literatur die verschiedensten Angaben. Ihre Bedeutung wird dadurch zweifelhaft, daß auch *Normalsera* mitunter einen Agglutinationstiter bis 1 : 2500 [*Klieneberger*[30])] aufweisen, während oft bei Kolibazillosen überhaupt keine Agglutination auftritt. Wir fanden ebenfalls, daß unsere Urinstämme durch das Serum von Normalpersonen agglutiniert wurden, aber die Kolistämme nur bis zu einer Höchstgrenze von 1 : 250, die übrigen Bakterien nur bis 1 : 50, so daß bei unseren Fällen mit Lokalinfektion der Harnwege insofern von einem Einfluß des bakteriellen Infektes auf den Gesamtorganismus gesprochen werden darf, als eine Bildung von Antikörpern gegen das Antigen stattgefunden hat. Einen besonders charakteristischen Unterschied in der Agglutinabilität von hämolytischen und nichthämolytischen Kolistämmen und in bezug auf die klinischen Erscheinungen konnten wir bei unseren Fällen nicht beobachten.

Bemerkenswert sind noch einige Beiträge zur Variabilität von Bakterien im menschlichen Körper. Abweichend von der Norm wuchsen die Bakterien, die wir später als Paratyphus-B-Bacillen identifizieren konnten, auf Agar, Endo- und Drigalskinährböden in Form von schleimigen, schmutziggrauen, kugelig gewölbten Kolonien und auch verschiedene Urinstämme des Bact. fluorescens und des Bact. coli zeigten in den ersten Kulturen Veränderungen, die als Modifikationen zu bezeichnen sind. Da sie mehr theoretisches Interesse beanspruchen, wollen wir sie in einem anderen Rahmen besprechen.

Bei einem Teil dieser bakteriologisch näher differenzierten Fälle von Pyelitis und Cystopyelitis suchten wir das anfänglich schon hervorgehobene Hauptprinzip der Behandlung, die Abtötung der eigentlichen Ursache, der krankmachenden und die Erkrankung immer wieder unterhaltenden Bakterien, dadurch zu erreichen, daß wir den Nährboden der Bakterien zu verändern suchten, bis eine Herabsetzung oder Aufhebung der Lebensfähigkeit zu erwarten war. Die Bedeutung dieses Prinzips für die ganze Frage wurde erst neuerdings wieder von *Hohlweg*[7]) beleuchtet. Nach ihm stellt eine Kombination intravenöser Argoflavininjektionen mit lokaler Spülbehandlung die ideale Therapie dar. Mit der Argoflavinbehandlung allein konnte er in $^1/_3$ seiner 23 Fälle Heilung mit Bakterienfreiheit erzielen. Auf einem anderen als diesem chemotherapeutischen Wege hatten früher *Meyer-Betz*[31]) und *Haas*[5]) versucht, kausal vorzugehen. Sie behandelten die Kranken mit 3tägigen Schwitzprozeduren, Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr und Verabreichung einer Phosphorsäurelimonade in dem Gedanken, durch die dadurch bewirkte Konzentrierung und Säuerung des Urins die Lebensbedingungen der Bakterien soweit umzugestalten, daß diese abgetötet werden. *Haas* legt großen Wert auf die nötige Erhöhung des spezifischen Gewichts des Urins. Es soll während 3 Tagen mindestens auf der Höhe von 1020 gehalten werden.

Wir konnten mit der *Haas*schen Kur, die wir anfänglich bei einigen wenigen Fällen von Colipyelitis versuchten, nicht den Erfolg bakteriologischer Heilung erzielen, obwohl die von *Haas* verlangte Zahl des spezifischen Gewichts von 1020 überschritten wurde. *Haas* legt außer auf die Konzentrierung auch auf die Säuerung des Urins Wert. Eine Prüfung des Urins während der Kur ergab jedoch, daß diese 2. Forderung durch die von *Haas* angegebene Behandlungsweise bei unseren Fällen nur in geringem Maße verwirklicht wurde. Bei Messung mit Indicatoren nach *Sörensen* fiel p_H im Urin am 3. Tage mit Schwitzprozedur auf 6,0, höchstens 5,9. Durch Phosphorsäurelimonade allein wurde höchstens 6,1 erreicht.

Wir legten uns nun die Frage vor, ob nicht gerade dieses zweite Moment, die Säuerung des Urins, in weit stärkerem Maße bewirkt werden könnte und vielleicht überhaupt den Vorrang vor der Konzentration verdiente. In der Arbeit von *Haas* finden sich keinerlei Angaben über den Grad der erreichten Säuerung des Urins, obwohl er theoretisch darauf Wert legt. *Meyer-Betz* dagegen verfolgte die Acidität des Urins mittels Titrationsmethode und stellte fest, daß der Urin nach der Phosphorlimonade wesentlich saurer wurde. Da aber die von ihm bestimmten Werte der Titrationsacidität keinen Aufschluß über die wirkliche Acidität geben, waren auch seine Bestimmungen nicht in dem von uns ins Auge gefaßten Sinne zu verwerten.

Die neuere Literatur über die Abhängigkeit des Bakterienwachstums von den Aciditätsverhältnissen des Nährbodens [*Scheer*[32]), *Dernby*[33]),

Clark[34])] hat uns bei einer Reihe der eingangs erwähnten Bakterien über die Lebensbedingungen bei verschiedener Reaktion und ihr Optimum der p_H-Konzentration aufgeklärt. Diese Beziehungen sind für die in Frage kommenden Bakterien in nebenstehender Tabelle II zusammengestellt. Daraus geht hervor, daß das p_H-Optimum im allgemeinen innerhalb der normalen Schwankungen der Urinreaktion gelegen ist, nach der sauren Seite etwa durch $p_H = 6{,}5$, nach der alkalischen durch $p_H = 8{,}0$ begrenzt. Die bei der *Haas*schen Kur auftretende Säuerung geht nun zwar über das Optimum hinaus, bleibt aber immer noch innerhalb der Zone der Lebensfähigkeit der meisten Erreger. Selbst durch größere Mengen von saurem phosphorsaurem Natron per os kann nach *Haldane*[35]) keine stärkere Säuerung bewirkt werden. Dagegen gelingt dies verhältnismäßig leicht durch Zufuhr von Ammoniumchlorid. In Bestätigung dieser Angabe fand *Heisler*[36]), daß durch Ammoniumchlorid eine p_H des Urins bis 5,0, ja 4,8 erreicht werden kann. Es bestand also die Möglichkeit, weit unter das p_H Optimum der meisten Bakterien herunterzukommen. Trotzdem belehrt uns ein weiterer Blick auf die Tabelle I, daß wir dadurch bei vielen Keimen noch nicht die unterhalb des p_H-Optimums gelegene Zone zwar verminderter, aber immer noch vorhandener Lebensmöglichkeit überschritten haben. Nur bei einem Teil ist dies tatsächlich der Fall. Bei $p_H = 5{,}0$ sind nicht mehr lebensfähig: B. Pyocyaneus, Streptococcus, Staphylococcus aureus, Gonococcus, B. Typhi und B. faecalis alcaligenes. Nach der alkalischen Seite zu folgt ebenfalls auf das p_H-Optimum eine derartige Zone, die in der Mehrzahl $p_H = 8{,}4$ nicht überschreitet, bei einer Reihe von Keimen schon $p_H = 8{,}0$, teilweise schon etwas darunter begrenzt ist. Nach unseren Erfahrungen schien es ebenfalls möglich, diese Zone durch Zufuhr von Natriumbikarbonat zu erreichen, wenn nicht zu überschreiten.

Tabelle II.

Grenz- und optimale Wasserstoffionenkonzentration für einige Bakterien.

	Minimum	Optimum	Maximum
Bact. coli	4,4	6,5	7,8
„ typhi	6,2	7,0	7,6
„ paratyph. A	4,5	6,7	7,8
„ paratyph. B	4,5	6,8	8,0
„ dysenteriae (Shiga)	—	7,2—7,8	—
„ enteritidis	—	7,0—8,2	—
„ faecalis alcaligenes	—	8,0—8,8	—
„ pyocyaneus	5,6	6,8	8,0
„ proteus	4,4	6,5	8,4
Streptococcus pyogenes	5,5	6,5	8,0
Staphylococcus pyogenes aureus	5,6	7,4	8,1

Aus diesen Überlegungen heraus gestaltet sich unsere Versuchsanordnung derart, daß wir unter Verzicht auf die von *Haas* verlangte, von *Hohlweg* als zu schmerzhaft verworfene starke Konzentrierung des Urins versuchten, rein durch starke Änderung der Urinreaktion auf Grund der zur Zeit bekannten Möglichkeiten, eine Abtötung der Krankheitserreger zu erreichen.

Im einzelnen gingen wir folgendermaßen vor: Bis zur genauen bakteriologischen Differenzierung der ursächlichen Keime blieb der Kranke mit Ausnahme symptomatischer Maßnahmen, wie Schmerzlinderung und reichliche Flüssigkeitszufuhr, ohne spezielle Therapie. Dann bekam er während 3 Tagen Ammonchlorid, und zwar an den beiden ersten Tagen 2 × 3,0 g, am 3. Tage 3 × 3,0 g per os. Einigen Kranken wurde längere Zeit (bis zu 9 Tagen) täglich 9,0 g Ammonchlorid gegeben. Dabei traten jedoch im Urin reichlich granulierte Zylinder auf, die uns bewogen, zur Vermeidung einer Nierenschädigung auf die ebenerwähnte Dosierung während dreier Tage zurückzugehen, dann eine Pause von etwa 3—5 Tagen zu machen und in diesem Rhythmus bei weiterem positiven bakteriologischen Befund die Behandlungsweise zu wiederholen. Nach den ersten Versuchen suchten wir die Säuerung des Urins noch weiter dadurch zu steigern, daß wir die Flüssigkeitszufuhr auf 1 l beschränkten und eine „saure" d. h. Kartoffel und Gemüse vermeidende, vorwiegend aus Fleisch, Wurst und Cerealien bestehende Kost verabreichten, etwa in der Weise, wie sie von dem einen von uns[37]) zur Nierenfunktionsprüfung verwandt wurde. Führte die dadurch eventuell bei mehrfacher Wiederholung erreichte Säuerung des Urins nicht zum Ziel, so gingen wir dazu über, in ebenfalls 3 tägigen Perioden dem Patienten täglich 8,0—20,0 g Natr. bicarbon. bei freier Flüssigkeitszufuhr und eine alkalische, hauptsächlich aus Gemüse und Kartoffeln bestehende Diät zu verabfolgen. In dem unter Toluol gegen Luftkontakt geschützten 24stündigen Urin wurde p_H nach der Michaelisschen Indicatorenmethode[38]) bestimmt.

Diese Behandlungsmethode wandten wir bei 52 der oben erwähnten Fälle von Pyelitis oder Cystitis an. Die Erreger waren in 45 Fällen Bact. coli, in 2 B. fluorensc. non liquefac., in je einem Falle B. Typh. B. Paratyph. A und B und Staphylococcus aureus. In einem Falle lag eine Doppelinfektion von Pyocyaneus mit fluoresc. non liquefac. vor.

Die Reaktion des Urins vor der Behandlung zeigte zwischen den verschiedenen Erregern keine wesentlichen Unterschiede. Bei Bact. coli z. B. schwankte die Reaktion zwischen 5,4 und 7,2, bei B. fluoresc. non liquefaciens zwischen 5,9—6,5, bei B. Paratyph. B zwischen 5,5—6,5.

Von den untersuchten 52 Fällen gelang es auf diese Weise bei 27 Patienten völlige Heilung mit Bakterienfreiheit des Urins herbeizuführen, davon in 10 Fällen nur durch die Änderung der Reaktion, bei weiteren 17 Fällen in Kombination mit der üblichen Behandlungsmethode mit

Harndesinfizienten, eventuell auch Blasenspülungen. Über diese Fälle unterrichtet im einzelnen Tabelle III und IV.

Tabelle III.

Nr.	Name	Diagnose	Behandlung	maximale p_H	Erfolg
1.	H. R.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchl.-Periode	5,0	Bei Beginn d. 2. Na.-bic.-
			2 Na.-bic.-Perioden	8,0	Periode Coli negativ
2.	M. E.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchl.-Periode	5,6	Nachher Coli negativ
3.	B. Z.	Paratyphus	1 Ammonchl.-Periode	5,0	bakter. +
		B-Pyelitis	1 Na.-bic.-Periode	8,3	bakter. +
			2 Ammonchlor.-Periode	4,8	nach d. 1. Periode steril
4.	E. P.	Typhusbacil-	2 Ammonchlor.-Periode		Nach d. 1. Periode steril
		lenausscheid.		5,2	nach d. 2. 2 mal +, dann immer steril
5.	A. B.	Coli-Pyelitis	2 Ammonchlor.-Periode	5,2	nach d. 2. Periode steril
6.	P. S.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchlor.-Periode	5,0	nachher steril.
7.	J. G.	Coli-Pyelitis	2 Ammonchlor.-Periode	5,1	nach d. 2. Periode steril
8.	K. S.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchlor.-Periode	5,5	nachher steril
9.	E. K.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchlor.-Periode	5,3	„ „
10.	F. Kr.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchlor.-Periode	—	„ „

In Tabelle III sind die Fälle aufgeführt, bei denen keinerlei andere Therapie angewandt wurde. Es handelt sich um 8 Colipyelitiden, eine Pyelitis durch Paratyphus B und 1 Typhusbacillenausscheider. Bei den Colipyelitiden trat die Bakterienfreiheit in 7 Fällen im Anschluß an die Ammonchloridperiode, in 1 Falle nach Natronbic.-Periode ein. Allerdings fehlt in diesem letzten Falle die bakteriologische Kontrolle zwischen beiden Perioden, so daß auch hier vielleicht die Säuerung ausschlaggebend war. Der Grad der Säuerung war recht verschieden: in 3 Fällen bis 5,0, in einem nur bis 5,6. Die untere Grenze der Lebensmöglichkeit des Bact. coli konnte also zwar in keinem Falle erreicht werden. Trotzdem trat der Erfolg ein. Bei mehrfacher Kontrolle blieb der Urin steril. Ebenso wurde das Sediment normal. Es mag hier noch gleich erwähnt werden, daß irgendwelche stärkere Schmerzen oder Tenesmen, wie sie *Hohlweg* bei der Haasschen Kur beobachtete, in keinem Falle eintraten. Es trat im Gegenteil meist schon nach der 1. Periode eine Besserung der Beschwerden mit Rückgang des Sedimentbefundes auf. Bei Fall 4 handelte es sich um eine Cystitis mit Bacillenausscheidung nach Typhus. Wenn man an sich hier an die Möglichkeit einer Spontanheilung denken könnte, so bleibt doch beachtenswert, daß nach der 1. Ammonchloridperiode der vorher immer positive Urin schon steril wurde. Da durch die erreichte Säuerung die Grenze der Lebensmöglichkeit ziemlich weit überschritten

Tabelle IV.

Nr.	Name	Diagnose	Behandlung	maximale pH	Erfolg
1.	E. H.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchl. Per. + Urotrop.	5,5	2 Tage nach Ammonchlor. steril
2.	K. P.	Coli-Pyelitis	3 Ammonchl.-Per. + Urotrop. Salol, nachher Blasenspül.	5,3	10 Tage nach der letzten Ammonchlor-Per. steril
3.	L. S.	Coli-Pyelitis	2 Ammonchl.-Per. + Urotrop., Salol, nachher Blasenspülungen mit Bor.	4,9	Nach d. 2. Per. steril
4.	E. H.	Coli-Pyelitis	3 Ammonchl.-Per., nachher Salol, Blasenspülungen . .	5,2	Nach d. 3. Per. +, 12 Tage später steril
5.	H. K.	Coli-Cystitis	2 Ammonchl.-Per., Na. bic.-Per., während d. 2. Ammonchlor.-Per. Urotropin . . .	5,3 8,4	Nach 1 Ammonchl.u. Na. bic.-Per. +, nach 2 Ammonchl.-Per. st.
6.	E. B.	Coli-Pyelitis	2 Ammonchl.-Per., 1 Na. bic.-Per., nachher Salol, Blasenspülungen	5,2 8,4	Nach d. Per. noch +, 10 Tage später steril
7.	B. K.	Coli-Pyelitis	2 Ammonchlor.-Per., bei d. 2. + Hexal	5,5	Nach d. 2. Per. steril
8.	E. Sch.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchl.-Per. + Hexal .	4,9	nachher steril
9.	A. Kn.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchl.-Per. + Hexal .	5,1	nachher steril
10.	E. P.	Coli-Pyelitis	3 Ammonchl.-Per., bei d. 3. + Hexal, nachher Urotropin, Salol	5,2	10 Tage später steril
11.	B. Sch.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchl.-Per., nachher Urotropin	5,4	5 Tage nachher steril
12.	M. Kr.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchl.-Per., nachher Urotropin. 3 Tage Blasenspülungen.	5,0	Sofort nach Per. +, 5 Tage nachher steril
13.	H. R.	Coli-Pyelitis	2 Ammonchl.-Per., bei d. 2. + Hexal	5,2	sofort nach 2. Per. st.
14.	U. S.	Coli-Pyelitis	2 Ammonchl.-Per., nachher Blasenspülungen	4,9	10 Tage nach Ammonchl. steril
15.	M. M.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchl.-Per., nachh. Spülungen, Auto-Vaccinierung	4,9	14 Tage nachher steril
16.	A. H.	Coli-Pyelitis	2 Ammonchl.-Per., bei d. 2. + Hexal, nachher Blasenspül.	5,2	14 Tage nachher steril
17.	M. B.	Coli-Pyelitis	1 Ammonchl.-Per., 2 Tage später Blasenspülungen, Autovaccine	5,0	6 Tage nachher steril

wurde, ist trotz des noch zweimaligen Nachweises von Typhusbacillen im Urin die Annahme naheliegend, daß die Bakterien zwar nicht sämtlich abgetötet, aber doch so stark geschädigt wurden, daß kurz danach völlige Sterilität und Abklingen des Entzündungsprozesses eintrat.

Fall 3 endlich ist insofern interessant, als es sich um eine Pyelitis durch B. Paratyph. B handelte, ohne daß andere klinische Erscheinungen eines Paratyphus bestanden. Hier wurde zunächst durch Säuerung und Alkalisierung des Urins kein Erfolg erzielt, obwohl p_H in der Bikarbonatperiode bis auf 8,3 stieg, also eigentlich die nach Tabelle 1 lebensmögliche Zone überschritt. Zwar gingen die Entzündungserscheinungen sehr stark zurück, aber Bakterienfreiheit konnte nicht erreicht werden. Es folgte eine neue pyelitische Attacke, während der Urotropin gegeben wurde. Im Anschluß daran brachte eine neue weitere Ammonchloridperiode mit einem Schlage Bakterienfreiheit des Urins, die auch bei nochmaliger Wiederholung der Kur dauernd bestehen blieb. Gerade in diesem Falle scheint uns die ursächliche Wirkung der Ammonchloridbehandlung eindeutig, da der Urin vor der Periode trotz der sonst üblichen Behandlung wieder ein positives bakteriologisches Resultat ergeben hatte. Die bakteriologische Untersuchung des Urins fiel während der übrigen 2 Monate bei 7maliger Kontrolle immer negativ aus. Innerhalb dieser Zeit trat eine nochmalige Fieberattacke mit remittierenden Temperaturen bis 39,3° auf, ohne daß ein objektiver Befund erhoben werden konnte. Von seiten der Harnwege bestand völlig negativer Befund, so daß mit Sicherheit eine neue pyelitische Attacke abgelehnt werden konnte.

Das Auffallende an diesem Falle ist, daß die erfolgreiche Ammonchloridperiode tatsächlich mit einer stärkeren Säuerung des Urins einherging, so daß wir darin eine Bestätigung unserer Ansicht von der ausschlaggebenden Wirkung der Reaktionsänderung des Urins zu erblicken glauben. Allerdings steht die minimal erreichte Säuerung mit p_H 4,8 noch immer innerhalb der Zone der Lebensmöglichkeit. Trotzdem genügte sie anscheinend zur Abtötung der Bakterien, ein Punkt, der noch später einer näheren Erörterung bedarf.

Von der Alkalisierung des Urins durch Na. bic. sahen wir in keinem Falle einen ausschlaggebenden Erfolg. Wir verzichteten daher später darauf und führten nur noch Ammonchloridperioden aus.

Tabelle III enthält solche Fälle, bei denen der positive Erfolg eintrat in Kombination unserer neuen Behandlungsmethode mit anderen seither geübten Verfahren, wie reichliche Flüssigkeitszufuhr, Harndesinfizienten und Blasenspülungen mit Borsäure, Kal. Permanganat und Arg. nitr. Es handelt sich um 15 Pyelitiden und 2 Cystitiden, sämtlich durch Bact. coli hervorgerufen. In allen diesen Fällen trat ebenfalls nach über

kürzere oder längere Zeit fortgesetzter Behandlung mit vorwiegend Ammonchloridperioden, teilweise auch Bikarbonatperioden, Bakterienfreiheit auf. Die Kombination mit anderen Behandlungsverfahren erlaubt uns hier jedoch nicht, von einer primär ursächlichen Wirkung zu sprechen. Im Falle 8, 9 und 11 wurde der Urin gleich nach der ersten Ammonchloridperiode steril. Vielleicht wäre es auch hier möglich gewesen, ohne Zugabe von Harndesinfizientien den Urin rein durch Ammonchlorid steril zu bekommen. Wir verwandten bei einigen dieser Fälle die Kombination von Ammonchlorid und Hexal, von dem Gedanken ausgehend, daß die Säurekomponente (Sulfosalicylsäure) des Hexals für diese Kombination am günstigsten sei. Wir konnten im Urin dabei keine stärkere Säuerung gegenüber Ammonchlorid allein feststellen. Das war ja auch an sich schon infolge der stärkeren Wirkung des Ammonchlorids zu erwarten.

Obwohl diese verschiedenen Kombinationen keinen sicheren Schluß auf die direkte Wirkung der Ammonchloridsäuerung zulassen, sind wir unserer Ansicht nach wohl berechtigt, eine unterstützende Wirkung der Reaktionsänderung des Urins anzunehmen, da diese übrigen Behandlungsmethoden wenigstens in einem Teil der Fälle vorher ohne Erfolg angewandt wurden. In den weiteren Fällen, in denen erst nach Einleitung der Blasenspülung ein Erfolg erzielt wurde, handelt es sich um Pyelitiden. Wir können danach annehmen, daß zum mindesten Keimfreiheit des Nierenbeckens erzielt wurde. Die in der Blase verbliebenen Keime wurden vollends durch die Spülungen abgetötet. Es besteht zweifellos die Möglichkeit, daß die Keime durch die vorhergehende Behandlung mit Reaktionsänderung des Urins so weit geschädigt wurden, daß sie für andere der erwähnten Mittel leichter angreifbar wurden und vollends vernichtet werden konnten. Daß die Abtötung durch Säuerung möglich ist, beweisen ja die erstgenannten Fälle.

Diesen zusammen 27 positiven Erfolgen stehen 25 Mißerfolge entgegen. Die Erreger waren in diesen Fällen 21 mal Bact. coli, je 1 mal B. Paratyph. A, B. fluoresc. non liquefaciens und Staphylococcus aureus. In einem Falle lag eine Doppelinfektion mit Fluoresc. non liquefaciens und Pyocyaneus vor. Der letztere Fall ist jedoch noch insofern als teilweise positiv zu bezeichnen, als unter Ammonchlorid der fluoresc. non liquefaciens im Urin verschwand, dagegen Pyocyaneus noch weiter wuchs, obwohl längere Ammonchlorid- und Na. bic.-Perioden gegeben wurden.

Unter diesen negativen Fällen sind der Vollständigkeit halber auch solche Fälle eingereiht, bei denen die Behandlung äußerer Umstände wegen nicht zu Ende geführt werden konnte und ferner solche, bei denen die Kur nicht in der anfangs beschriebenen endgültigen Form ausgeführt wurde. Bei unseren ersten Versuchen unterstützten wir die Ammon-

chloridkur noch nicht durch entsprechende Vorschrift über Kost- und Flüssigkeitszufuhr. Zu diesen Fällen gehört z. B. die Pyelitis durch B. Paratyph. A. und die durch B. fluoresc. non liquefaciens. Bei dem letzteren wurden während Ammonchlorid p_H 5,1 während Na, bic.-Periode p_H 7,5 erreicht. Kulturbeobachtungen bei B. fluoresc. non liquefac. liegen unseres Wissens nicht vor, wohl aber seines nahen Verwandten B. pyocyaneus. Wir glauben trotzdem keine bindenden Schlüsse auf die Verhältnisse des vorliegenden Falles ziehen zu dürfen.

Bei der Pyelitis durch Staphylococcus aureus lag die Möglichkeit einer Ausscheidungspyelitis vor. Es ist also hier damit zu rechnen, daß der negative Erfolg auf dem dauernden Nachdrängen neuer Keime, die nicht mehr angegriffen wurden, beruht. Das erscheint weiterhin auch insofern wahrscheinlich, als vorübergehend mikroskopisch wie kulturell ein negativer Befund erhoben wurde.

Bei einem großen Teil der Fälle trat jedoch selbst bei mehrfacher Wiederholung keine Bakterienfreiheit auf. Mehrmals erreichte dabei allerdings die Säuerung nicht den Grad, wie bei den positiven Fällen. In der Mehrzahl der Versuche war die tiefste p_H 5,5. Auf welchen Ursachen diese geringe Säuerung beruht, ließ sich nicht eindeutig klären. Vielleicht kommt dabei der Beschaffenheit der Gewebe eine Bedeutung zu. In solchen Fällen, die mit hohem Fieber einhergingen, konnten wir regelmäßig beobachten, daß kein genügender Abfall der p_H eintrat. Wir gaben infolgedessen später Ammonchlorid erst nach Abklingen der hohen Temperaturen.

Ist also hier möglicherweise der Mißerfolg auf die zu geringe Säuerung zu beziehen, so ließen sich doch einigemal p_H-Zahlen, wie bei den positiven Fällen beobachten. Die niederste p_H war 4,9. Trotzdem trat keine Bakterienfreiheit auf. Bei diesen Beobachtungen muß aber bedacht werden, daß das Säuerungsvermögen der verschiedenen Colistämme und -rassen, also auch der End-p_H-Wert, ein unterschiedlicher ist. Entscheidend für die Lebensfähigkeit der Bakterien in sauren Medien ist die Pufferungsfähigkeit des Nährbodens. Unsere in der Kultur gewonnenen Werte von den Lebensbedingungen bei wechselnder Reaktion (Tabelle II) können danach nicht ohne weiteres auf den Organismus übertragen werden, dessen Verhältnisse wir nicht nachahmen können. Daß grundsätzlich diese in den Kulturen gewonnenen Beobachtungen mit denen innerhalb der Harnwege größtenteils übereinstimmen, zeigen ja unsere durch reine Säuerung erreichten Erfolge. Trotzdem finden sich auch in Tabelle II p_H-Zahlen, die keineswegs so hochgradig waren, wie sie zur Abtötung erforderlich sein müßten. Wenn der Urin auch ein p_H von 4,9 erreicht haben mag, ist es denkbar, daß an der entzündeten Schleimhautoberfläche der Blase infolge der Puffer-

wirkung des entzündlichen Exsudates die Reaktion alkalischer, d. h. für Coli günstiger ist. Andererseits gibt es zweifellos Stämme, die schon bei geringer Säuerung zugrunde gehen. Ferner wäre es möglich, daß die Bakterien in den Schleimhautbuchten geschützt liegen und erst nach Abklingen der Säuerung bei günstigem Nährboden erneut üppiges Wachstum erreichen können. Es würde zweifellos von Interesse sein, dieser Frage der Unterscheidungsmöglichkeit verschiedener Stämme innerhalb einer Art nach der Reaktion auf den Säuregrad des Mediums noch kulturell weiter nachzugehen.

In einer großen Zahl der negativen Fälle, vor allem der Colipyelitiden wurden dann weiter die sämtlichen in der Klinik zur Zeit üblichen Behandlungsmethoden angewandt, ohne jedoch auch mit diesen einen Erfolg zu erzielen.

Auch die Hohlwegsche Argoflavinbehandlung, die wir in 4 dieser Fälle anwandten, versagte. Wir kamen von dieser Behandlung ab, da wir in vielen dieser Fälle nach den Argoflavinjektionen trotz einwandfreier Injektionstechnik, vor allem bei kleinen Venen Infiltrationen der Venenwandung mit Thrombosierung, in einem Falle eine schwere Lymphangitis beobachteten. Auch die Autovakzinierung brachte keine Bakterienfreiheit, so daß die meisten dieser Fälle ungeheilt entlassen wurden.

Der Rest der anfangs erwähnten bakteriologisch näher differenzierten Fälle wurde als Kontrolle nicht mit Ammonchlorid behandelt, sondern nur mit den erwähnten sonstigen Methoden. Von den 14 Fällen verließen das Krankenhaus 5 geheilt und bakterienfrei.

Bedarf es auch sicher noch einer großen Zahl weiterer Beobachtungen, um über den endgültigen Wert der Reaktionsänderung zu einem abschließenden Urteil zu kommen, so gestatten uns doch die bis jetzt gemachten Beobachtungen, in unserer Behandlungsmethode eine zum mindesten anderen Methoden gleichwertige zu erblicken. Ein Vorteil liegt zweifellos in der Dosierung per os, die auch in weniger schweren Fällen eventuell eine ambulante Behandlung erlaubt. Aus diesem Grunde dürfte sie vor allem auch für die Behandlung durch den praktischen Arzt geeignet sein. In der Klinik gehen wir in der Weise vor, daß wir unsere sämtlichen Fälle erst mit Ammonchloridperioden, dann mit Kombinationen von Hexal behandeln und erst bei negativem Erfolg zu den eingreifenderen Maßnahmen der Spülungen und Injektionen übergehen.

Zusammenfassung.

Cystitiden und Cystopyelitiden werden nicht nur durch Bact. coli hervorgerufen, sondern auch durch eine Reihe anderer Erreger, die zum Teil „Modifikationen“ aufweisen. Für eine ätiologische Therapie ist eine genaue bakteriologische Diagnose von Wichtigkeit.

Von 76 Patienten waren 73,7% männlichen, 26,3% weiblichen Geschlechts. Davon waren 65,8% mit Coli infiziert (55,3% Frauen und 10,5% Männer). Bei einem Fall konnte eine Geschwürsbildung in der Blase durch Bact. faecalis alcaligenes festgestellt werden (Beitrag zur Menschenpathogenität des B. faecalis).

Das Serum der Patienten agglutinierte in einer Reihe von Fällen den Urinstamm, ein Zeichen dafür, daß auch der bakterielle Infekt der Harnwege den Organismus zur Bildung von Antikörpern anzuregen imstande ist.

Es wird eine Behandlungsmethode angegeben, um durch starke Reaktionsänderung des Urins Abtötung der Bakterien zu erreichen.

Zur Säuerung des Urins wurde während dreier Tage Ammonchlorid, zur Alkalisierung Na bicarb. gegeben. Außerdem wurden bestimmte Vorschriften bezüglich der Ernährung und Flüssigkeitszufuhr innegehalten.

Durch Alkalisierung konnte keine Bakterienfreiheit erreicht werden. Dagegen ergab die Behandlung mit Säuerung des Urins folgende Resultate:

Von 52 Fällen gelang es, durch die Methode allein 10 Fälle, in Kombination mit anderen Methoden weitere 17 Fälle zur Heilung zu bringen. Prozentual ergibt das einen Erfolg in 19,2 resp. 51,9%. Dem steht bei 14 Fällen, die ohne diese Methode behandelt wurden, ein positiver Erfolg von 5 Fällen = 35,7% gegenüber.

Die angegebene Methode dürfte sich außerdem vor allem ihrer angenehmen Anwendungsart wegen empfehlen.

Literatur.

[1]) *Opitz*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **55**. 1905. — [2]) *Lenhartz*, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2076. — [3]) *Leschke*, *Kraus* und *Brugsch*, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. II, Teil II, S. 1112, 1155, 1179—1181. — [4]) *Müller*, *Fr. v.*, und *Naunyn*, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 2076. — [5]) *Haas*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**, 229. 1917. — [6]) *Schottmüller*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 32 und 42 (Lit.). — [7]) *Hohlweg*, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 26 und 27; 1922, Nr. 42, 1923, Nr. 42. — [8]) *Posner*, Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Bd. VII, S. 334. — [9]) *Levy*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **138**, 1. 1921. — [10]) *Lenhartz*, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 761. — [11]) *Lindemann*, Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. **120**, 395. 1913. — [12]) *Wossidlo*, Zeitschr. f. Urol. **15**, 461. 1921. — [13]) *Albeck*, Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **60**, 466. 1907. — [14]) *Scheidemandel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1908, S. 1351. — [15]) *Huntemüller*, Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 353; 1923, S. 1226. — [16]) *Heim*, Lehrbuch der Bakteriologie. 7. Aufl., S. 618. — [17]) *Lehmann-Neumann*, Atlas und Grundriß der Bakteriologie. Teil II, 6. Aufl., S. 220, 311, 314, 376, 377, 410—411, 572. — [18]) *Straub*, *H.* und *Krais*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 380. — [19]) *Schneider*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh., Abt. I, Orig. **89**, 22. — [20]) *Baginsky*, Zentralbl. f. Bakteriol.,

Parasitenk. u. Infektionskrankh. **47**, 431. — [21]) *Wolf*, Arch. f. Hyg. **65**, 32. — [22]) *Montt Saavedro*, Zentralbl. f. Bakteriol., Parasitenk. u. Infektionskrankh. **20**, 171. — [23]) *Richet*, zitiert nach Kongreß-Zentralbl. **15**, 260. — [24]) *Meyr* und *Hinman*, Journ. of infect. dis. **27**, 72. 1920. — [25]) *Müller, Fr., Rovsing, Opitz, Meyer-Betz, Münnich, Mayer, Lindemann*, zitiert nach *Löwenberg*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **41**, 88. 1924. — [26]) *Krais*, Inaug.-Diss., Stuttgart 1913. — [27]) *Leichtentritt*, Monatsh. f. Kinderheilk. **22**, 40. — [28]) *Michaelis, G.*, zitiert nach *Huntemüller*. — [29]) *v. Hoesslin*, Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 872. — [30]) *Klieneberger*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **90**, 267. 1907. — [31]) *Meyer-Betz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**, 531. 1912. — [32]) *Scheer*, Biochem. Zeitschr. **130**, 545. 1922 und Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exp. Therapie, Orig. **33**, 36. 1921. — [33]) *Dernby*, Ann. de l'inst. Pasteur 1921, S. 277. — [34]) *Clark*, Journ. of biol. chem. **21**. 1915, zitiert nach *Scheer*. — [35]) *Haldane*, Journ. of physiol. **55**, 265. 1921. — [36]) *Heisler*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **34**, 411. 1923. — [37]) *Beckmann*, Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 14. — [38]) *Michaelis*, Dtsch. med. Wochenschr. 1920, S. 12; 1921, S. 46 und 673.

Besprechungen.

W. Braun und **W. Wortmann: Der Darmverschluß und die sonstigen Wegstörungen des Darmes.** 731 S. mit 315 Abb. Verlag von Julius Springer, Berlin 1922. Preis M. 60.—; geb. M. 62.—.

Seit der grundlegenden Arbeit von *Wilms* über den Ileus sind 16 Jahre vergangen. Unermüdliche experimentelle Arbeit, die Ausbildung des Röntgenverfahrens und eine große Summe neuer operativer Beobachtungen haben unsere Kenntnisse von der pathologischen Anatomie und pathologischen Physiologie des Darmverschlusses mächtig gefördert, die Diagnostik vertieft und die therapeutischen Maßnahmen verbessert. *W. Braun* hat sich mit seinen Mitarbeitern *Wortmann* und *Brasch* der dankenswerten Ausgabe unterzogen, diesen praktisch besonders wichtigen Teil der chirurgischen Disziplin nach dem jetzigen Stande unseres Wissens zusammenzufassen. Eigene experimentelle Studien und langjährige praktische Erfahrungen an der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses im Friedrichshain haben dem Verf. diese Aufgabe erleichtert.

Der umfangreiche Stoff ist derart eingeteilt, daß zunächst die allgemeine Pathologie und Symptomatologie des Darmverschlusses mit der gesamten experimentellen Grundlage zur Besprechung gelangt. In der folgenden speziellen Pathologie finden alle die mannigfachen Formen, die dem Chirurgen bei der Operation entgegentreten können, eine erschöpfende Darstellung, die ebenso die Morphologie und den Mechanismus wie die klinischen Erscheinungen eingehend berücksichtigt. Zahlreiche instruktive Abbildungen tragen in diesem Abschnitt zum Verständnis der Vorgänge bei. Auch die Wegstörungen durch nervöse Einflüsse sind in die Darstellung mit einbezogen. Im dritten Abschnitt wird die Diagnostik besonders eingehend behandelt unter Einschluß der modernen röntgenologischen Untersuchungsverfahren; die differentialdiagnostische Abgrenzung gegen die funktionellen verschlußähnlichen Wegstörungen findet ihren gebührenden Platz. Die Therapie, der der vierte Abschnitt gewidmet ist, wird zunächst vom allgemeinen Standpunkt aus besprochen, wobei auch die nichtoperativen Behandlungsmöglichkeiten und ihre Aussichten gewürdigt werden. Anschließend werden die für die einzelnen Formen der Erkrankung notwendigen operativen Eingriffe ausführlich geschildert. Überall sind praktische Beispiele aus dem eigenen Beobachtungskreis eingeflochten.

Das Werk bildet einen Markstein auf dem Wege der Erforschung und Bekämpfung dieses häufigen und folgenschweren Krankheitszustandes. Der praktische Chirurg findet Aufschluß über jede Möglichkeit, der er im Einzelfalle gegenübergestellt sein kann, und über die Auswege, die ihm zur Verfügung stehen. Dem wissenschaftlichen Forscher wird über jede Frage eine erschöpfende Zusammenfassung des bisher Bekannten geboten, die die noch offenen Probleme und die Wege zur Weiterarbeit deutlich heraustreten läßt.

Axhausen.

H. Staub. Insulin, Zur Einführung in die Insulintherapie des Diabetes mellitus. 106 S. mit 5 Abb. Verlag von Julius Springer, Berlin 1924. Preis M. 2.40.

Das Staubsche Büchlein stellt eine kurze, zusammenfassende Übersicht über die wichtigsten klinischen und experimentellen Ergebnisse der Insulinforschung dar. Der Verfasser versteht es, die Materie, die ja während verhältnismäßig kurzer Zeit eine ungeheure Literatur gezeitigt hat, in klarer und prägnanter Weise darzustellen, so daß das Büchlein jedem, der über Theorie und Praxis des Insulins unterrichtet sein will, aufs wärmste empfohlen werden kann. *H. Zondek.*

Lehrbuch der Röntgendiagnostik, bearbeitet von *M. Bürger*-Kiel, *F. M. Groedel*-Nauheim, *C. Kaestle*-München, *A. Köhler*-Wiesbaden, *H. Rieder*-München, *A. Schittenhelm*-Kiel, *H. Schlecht*-Duisburg, *A. Schüller*-Wien, *G. Schwarz*-Wien, *A. Thost*-Hamburg, *P. Wels*-Kiel. Herausgegeben von *A. Schittenhelm*-Kiel. 1298 S. mit 1032 Abbildungen und 3 Tafeln im Text. 2 Bde. Verlag von Julius Springer, Berlin 1924. Preis M. 74.—; geb. M. 78.—.

Das Buch erscheint im Rahmen der „Enzyklopädie der klinischen Medizin" und behandelt die Röntgendiagnostik auf fast allen Gebieten der Medizin. Das Verzeichnis der Mitarbeiter weist eine Reihe von Autoren auf, die als Spezialisten auf den von ihnen bearbeiteten Gebieten bereits rühmlichst bekannt sind. Ein einleitender Abschnitt von *Kaestle* behandelt das Wissenswerte aus dem Gebiet der Röntgenphysik und Röntgentechnik in verständlicher, vom Arzt für den Arzt geschriebener Form (zu korrigieren wäre hier allerdings, daß die Absorption der Röntgenstrahlen nicht dem Atomgewicht, sondern etwa der 4. Potenz der Atomzahl proportional ist!) und der vom gleichen Autor verfaßte Abschnitt über die Atmungsorgane und des Mediastinum zeugt von großer eigener Erfahrung und lehrt nicht nur den Anfänger manchen vielbegangenen Irrtum in der Röntgendiagnostik überhaupt vermeiden. Zu den besten Abschnitten gehören die über die Erkrankungen des Kopfes (*Schüller*) und der Verdauungsorgane (*Schwarz*). Bei der Nierendiagnostik (*Schlecht*) dürfte die Bucky-Blende nicht vergessen werden. In dem sehr lehrreichen Abschnitt über das Pneumoperitoneum (*Schittenhelm* und *Wels* und *Mayer-Betz*) hätte Ref. eine eindringlichere Warnung vor kritikloser Anwendung der doch immerhin nicht völlig gefahrlosen Methode für angebracht gehalten. Die Knochen- und Gelenkerkrankungen (unter Ausschluß der Frakturen und Luxationen) fanden durch *Köhler* eine sachlich vorzügliche, nur für ein Lehrbuch vielleicht etwas knapp gehaltene Bearbeitung.

Im ganzen ist dieses Lehrbuch eine wertvolle Bereicherung unserer Röntgenliteratur, ein zuverlässiger Führer für den Anfänger und ein wertvolles Nachschlagebuch für den Erfahrenen. *Frik.*

Handbuch der Tropenkrankheiten, herausgegeben von Prof. *Karl Mense.* Dritte Auflage. Leipzig, Johann Ambros. Barth, 1924. Erster Band. XVIII. 713 S. und 12 Tafeln. G.-M. 56.

Der vorliegende Band enthält: *A. Eysel,* Die Krankheitsüberträger und Krankheitserreger unter den Arthropoden und *V. Schilling,* Angewandte Blutlehre für die Tropenkrankheiten.

„Einer vielköpfigen Hydra vergleichbar stellen sich der deutschen wissenschaftlichen Forschung und Arbeit zahlreiche Hindernisse und Hemmungen entgegen. Schaffensfreude jedoch und treue Liebe zur Tropenmedizin haben es auch dieses Mal möglich gemacht die neue Auflage unseres Handbuches in Angriff zu nehmen. In- und ausländische, alte und neue Mitarbeiter gehen bei ihr dankenswert Hand in Hand." Mit diesen Worten leitet der Herausgeber den Band ein. Man wird ihm für seine Mühewaltung danken müssen. Die beiden Bearbeiter haben das unter den Händen wachsende Material erschöpfend bearbeitet, der Verlag Ausstattung und Abbildungen in der bekannten Weise beibehalten. Bei aller Trauer über den Verlust der Arbeitsmöglichkeit in eigenen Kolonien mag es mit Befriedigung erfüllen, daß dennoch solche für die ganze Welt vorbildliche Werke möglich sind. *His.*

Victor Schilling: Das Blutbild und seine klinische Verwertung. (Mit Einschluß der Tropenkrankheiten). Dritte und vierte vermehrte Auflage. Mit 4 lithograph. Tafeln, 31 Abbildungen im Text und etwa 300 Hämogrammen. Jena, Gustav Fischer, 1924.

Die Verwertung des Arnethschen Blutbildes ist erst durch *Schillings* Methodik und Nomenklatur klinisch recht brauchbar geworden. Ich gestehe, daß ich zögernd an die Methode herangetreten bin; aber in täglicher Verfolgung auf der Klinik habe ich mich überzeugt von ihrer Leistungsfähigkeit, in erster Linie für die Diagnostik, aber auch für Prognose und den Verlauf der Therapie. Die Untersuchung des Blutbildes hat sich als vollgültgie klinische Methode ihren Platz errungen und kann nicht mehr entbehrt werden. Dafür gibt die vorliegende Neuausgabe an Hand zahlloser Beobachtungen immer neue Beweise. *His.*

Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II: Herz und Gefäße. Bearbeitet von *C. Benda, L. Jores, J. G. Mönckeberg, H. Ribbert †, R. Winkler.* 1171 S. mit 292 zum Teil farb. Abb. Verlag von Julius Springer, Berlin 1924. Preis M. 90.—; geb. M. 92.40.

Dieses reichhaltige, erschöpfende Werk umfaßt die Krankheiten des Herzens: Mißbildungen (*Mönckeberg*); Erkrankungen des Endokards (*Ribbert*); des Myokards und des spezifischen Muskelsystems (*Mönckeberg*), des Herzbeutels (*Mönckeberg*); Erkrankungen der Arterien (*Jores*), der Venen (*Benda*), der Lymphgefäße (*K. Winkler*). Die Ausstattung mit 292 teils farbigen Abbildungen entspricht der Gediegenheit des Inhaltes; das Buch wird für einige Jahre ein unentbehrliches Nachschlagewerk bleiben. *His.*

Hermann Pfeiffer, Allgemeine und experimentelle Pathologie. Leipzig und Wien: Urban & Schwarzenberg 1924.

Dieses Buch hat zwei Vorzüge: es ist aus den Bedürfnissen des Unterrichtes hervorgegangen; Verf. trägt diese Gebiete seit Jahren vor; ferner ist es sehr vollständig und lehrbuchmäßig geschrieben. In 12 Abteilungen behandelt es: Krankheitsbegriff, Krankheitsbedingungen, äußere Krankheitsbedingungen (darunter die Spaltpilze), Entzündung, Fieber, Immunitätslehre, Störungen des Blutes und der Bildungsstätten, Störungen des Kreislaufes, der Atmung, des Stoffwechsels, Kreislaufdrüsen und Störungen der inneren Sekretion, experimentelle Geschwulstforschung.

Die Darstellung ist knapp, aber reichhaltig; zu wünschen wäre, daß die Namen der wichtigsten Forscher bei ihren Entdeckungen genannt würden, auch das Geschichtliche dürfte wenigstens einige Berücksichtigung finden. Noch in Bewegung befindliche Lehren sind nur aus ihrer Entstehung verständlich und weiter ausbaufähig. Das sollte der Student beizeiten lernen. Das Buch ist ein gutes Gerüst für den Unterricht, zeigt aber, wie sehr notwendig es im klinischen Unterricht aller Fächer ist, immer wieder auf die allgemeine Pathologie zurückzukommen. *His.*

Neumann, W. Die Klinik der beginnenden Tuberkulose Erwachsener. I. Der Gang der Untersuchung. 158 S. mit 26 Abb. Wien: Rikola-Verlag 1923. Preis M. 4.—/0,95 Dollar.

Hier faßt einmal ein Semiotiker der alten Wiener Schule seine Erfahrungen zusammen. Bis ins einzelne werden alle klinischen Symptome besprochen und gewertet. Das ist zweifellos ein Verdienst gegenüber einer verbreiteten Richtung, die das klinische Bild hinter spezifischer und Röntgenuntersuchung allzusehr zurückstellt. Man möchte aber wünschen, daß der Autor an Hand von Krankengeschichten und Sektionsprotokollen den Beweis für die Zuverlässigkeit aller der minuziösen Symptome erbringt. Man sieht doch, daß die physikalische Untersuchung, wenn sie einen gewissen Grad der Feinheit überschreiten will, die Grenze zwischen gesund und krank nicht mehr scharf zu ziehen versteht. Daher möchte der Autor bei weiterer Fortsetzung seine Belege geben. *His.*

Die hypophysäre Kachexie (Simmondssche Krankheit).

Von
Walther Graubner.

(Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses Wiesbaden. — Vorstand: Prof. Dr. *G. Herxheimer.*)

(Eingegangen am 10. Oktober 1924.)

Wie die Musikanten eines Kammerorchesters aufeinander eingespielt sind, dabei alle einer Idee untergeordnet, so arbeiten die inkretorischen Drüsen des Menschen aufs feinste abgestimmt zusammen, ein Organgefüge, das mit tausend Fäden in das „Webermeisterstück" des Organismus eingreift. Lange war die Tätigkeit dieser Organe in Dunkel gehüllt und ihre geheimnisvolle Zwecklosigkeit reizte die Spekulation. Einem solchen Gefühl mag einst *Descartes* nachgedacht haben, als er die Zirbel einen Teil des Körpers nannte, „wo die Seele ihre Verrichtungen mehr als in den übrigen ausübt." Wenn auch seine nähere Begründung sowie die Folgerungen heute nicht mehr annehmbar erscheinen, sollte man sich doch bei jeder Kritik erst klar machen, daß auch die jetzigen Kenntnisse noch durchaus lückenhaft sind. Steckt die Lehre von der inneren Sekretion doch größtenteils noch im ersten Stadium einer jeden Wissenschaft, im Zustand des Sammelns und Ordnens. Dies für einen Teilausschnitt des Gebiets zu tun, soll die folgende Mitteilung dienen.

Ein Fall von hypophysärer Kachexie aus der Beobachtung Professor *G. Herxheimers*, der mich zu dieser Arbeit veranlaßt und mir freundlich jederzeit Rat und Hilfe gewährt hat, gibt die Veranlassung zu einer Zusammenstellung aller gleichen und ähnlichen Fälle. Aufgenommen sind allerdings nur die Fälle mit pathologisch-anatomischem Befund, da die klinischen Untersuchungsmethoden vorläufig zu einer sicheren Erkenntnis des Einzelfalles noch zu unsicher sind, mir auch mehr an der Qualität als an der Quantität des Kataloges gelegen war. Das klinische Bild der proteusartigen pluriglandulären Insuffizienz kann am sichersten durch die pathologische Anatomie geordnet werden. Der Standpunkt ist also bewußt einseitig. Gesammelt sind die Fälle von „pluriglandulärer Insuffizienz", bei denen ein Hypophysenbefund vorliegt, sowie die Fälle, bei denen die Diagnose auf hypophysäre Kachexie anatomisch durch Hypophysenuntersuchung sichergestellt wurde. Die Fälle sind meist mit den Worten der Autoren wiedergegeben und kurz, aber doch so ausführlich, daß sich der Leser selbst ein Bild machen

kann. Auch in der Auswahl des zu Berichtenden ist möglichst objektiv verfahren worden, da auch Weglassen Wertung ist.

Fall 1. 1899 (E. Ponfick).

Anamnese: 47jähr. Schuhmacher. Familienanamnese o. B. 32 Jahre: Abnahme der Arbeitsfähigkeit, er wird blasser und voller im Gesicht. 43 Jahre: Krankheitsgefühl. 45 Jahre: Dreitägiger Krankenhausaufenthalt.

Befund: Sehr blasse Gesichtsfarbe, allgemeine Gedunsenheit des Gesichts, trockene, schuppende Kopfhaut. Haare am Hinterkopf, Scheitel, Oberlippe und Kinn sehr dünn. Früher stark behaart. Augenbrauen und Wimpern o. B. Schläfrige Mimik. Sprache meckernd und heiser. Geringes Knöchelödem. Brust, Achseln, Unterschenkel haarlos (früher stark behaart), Genitale sehr dünn behaart. Schilddrüse nicht palpabel. Hb. 55%. Gewicht 61 kg.

Verlauf: Im Laufe der letzten 2 Jahre im ganzen noch 3 mal im Krankenhaus. Vorübergehende Besserung der myxödematösen Symptome auf Thyreoidin, aber starke Gewichtsabnahme (53 kg). Die letzten Monate stehen psychische Symptome (Apathie und Verwirrtheitszustände abwechselnd) im Vordergrund. Zwei Tage a. e. nächtlicher Fluchtversuch in den Garten, nur mit dem Hemd bekleidet. Tags darauf leichte Temperatur und in der Nacht E. l.

Obduktion: Mittelgroße Leiche, in etwas herabgesetztem Ernährungszustand. Gedunsenes Gesicht: Unterhautzellgewebe im Gesicht fettarm, sonst Panniculus adiposus etwas mächtiger. Fehlen der Schamhaare. Bronchopneumonie des rechten Mittel- und Unterlappens. Alte Spitzenherde, verkalkte Bronchiallymphknoten. Schilddrüse 10,2 g. Milz beträchtlich vergrößert. Nebennieren allgemein verdünnt. An dem deutlich verdünnten Hypophysenstiel hängt ein kahnartiger, äußerst kümmerlicher Körper. An Stelle der mittleren und oberen Partie des Organes sieht man eine lockere, bläulich rote, kavernöse Substanz, die beim Herausnehmen unter Abfließen einer serös-blutigen Flüssigkeit collabiert. Als einziger solider Rest bleibt das untere halbmondförmige Segment. Leber und Nieren verkleinert.

Mikroskopischer Befund: *Schilddrüsen.* a) Isthmus: Follikel mit schwach färbbaren Colloid und zum Teil abgeplatteten Zellen. In zahlreichen Follikeln grob granulierte Rundzellen. Zwischengewebe nur in geringem Maße verbreitert und verdichtet. Keine nennenswerte Ansammlung jüngerer Rundzellen darin. b) Zipfel: Beträchtliche Zunahme und Verdichtung des bindegewebigen Gerüsts. Vielfach mittelgroße Alveolen, die strotzend mit meist unversehrten roten Blutkörperchen angefüllt sind. H.[1]): Auf den Frontalschnitt fallen zwei Momente, die in engem Zusammenhang stehen, auf: die halbmondförmige Gestalt des Drüsenrestes und eine Verlängerung und Dehnung des Stieles, an dem man noch die Reste des spinnwebartigen collabierten Gewebes bemerkt. An der Insertionsstelle des Stieles äußerst dichtes Fasergewebe aus ungemein dicken und plumpen Bündeln und spärlichen Spindelzellen bestehend, und große Bluträume, die sich gegen den seitlichen Umfang hin vermindern. In diesem bindegewebigen Substrate vereinzelte Zellhäufehen mit verkleinerten, aber nicht degenerierten Drüsenzellen. Teils zwischen den Drüsenresten, teils ohne erkennbare Beziehung zu ihnen, Ansammlung weißer Blutkörperchen. Konzentrisch geschichtete, vielleicht kalkhaltige Kugeln, offenbar verödete Blutgefäße. Die Dura ist fest mit der H. verwachsen. P. p.[1]): Normal, an der vorderen Grenze dieselben Kalkkonkremente. P. i.[1]): o. B. In der Dura ist ein weitverzweigtes System mächtiger Lymphräume bemerkenswert, das auf die Volumensabnahme der H. zurückgeführt wird.

[1]) *Anmerkung*: H.: Hypophyse. P. p.: Pars posterior. P. i.: Pars intermedia. P. a.: Pars anterior.

Epikrise: Unmittelbare Todesursache war die Entzündung des Lungenflügels. Die Schilddrüse zeigte eine reine Atrophie, die H. ein fortschreitendes, mit Induration des bindegewebigen Stromas endigendes Zugrundegehen fast sämtlicher Follikel. Verwandtschaft mit Myxödem ist zweifelhaft. Möglicherweise besteht eine physiologische Verwandtschaft zwischen H. und Schilddrüse. Vielleicht hat der ganze Prozeß in der H. seinen Ausgang genommen. Die Ursache des Prozesses ist unbekannt.

Fall 2. 1907 (Claude und Gougerot).

Anamnese: 50jähr. Mann. 41 Jahr: „Tetanie" und „Nephritis". Nachlassen der Kräfte, Ausfallen der Haare und Zähne, Atrophie der Hoden, vollkommene Impotenz. In den folgenden Jahren entwickelten sich folgende Symptome: Schwäche, die ihn zur Aufgabe der Arbeit zwang, Kältegefühl, Schweißlosigkeit, Verdickung und Trockenheit der Haut, Apathie, Veränderung der Stimme, Pigmentation der Haut und Schleimhäute, Sinken des Blutdruckes, Alkoholabusus. 47 Jahre: Krankenhausaufnahme.

Befund: Gealterte, kachektische Gesichtszüge. Bis auf die Geschlechtsorgane kein infantiler Eindruck, diese atrophisch. Fehlen der Scham- und Achselhaare, wenig Barthaare am Kinn und auf der Oberlippe. Atrophie der Schilddrüse. Tuberkulöse Halsdrüsen und Fistel. Erythrocyten 3,08 Mill., Leukocyten: 10 000.

Verlauf: Verschlimmerung des Zustandes in den nächsten drei Jahren. In der letzten Zeit geringfügiges Wiederwachsen der Scham- und Barthaare. Tod an Lungentuberkulose.

Obduktion: Kavernöse Phthise der Lunge, Tuberkel in der Leber, Niere, Haut. Schilddrüse: Von tuberkulösem Gewebe umgeben, atrophisch 12 g. Epithelkörperchen nicht gefunden. Hoden klein und weich, zusammen 22 g. Prostata und Samenblasen sehr atrophisch. Nebennieren klein, zusammen 5 g. Milz 100 g, zahlreiche Tuberkel. H.: Sehr klein.

Mikroskopischer Befund: Schilddrüse: Ausgesprochene Sklerose, in den meisten Teilen käsige Tuberkel. Die Alveolen bilden nur Inseln in den sklerotischen Gewebsbalken. Hoden: In den Kanälchen degenerierte Zellen, Verschwinden der Samenbildung. Einige normale Zellen im Interstitium. Nebennieren: Z. glom.: Sklerotisch. Z. fasc.: Normal. Z. spong.: Klein, nur wenige Fettröpfchen, Mark: Vermindert und sklerotisch. H.: Durchzogen von Bindegewebsbalken. Chromophobe und -phile Zellen. Wenig Kolloid.

Epikrise: Kein Infantilismus. Es handelt sich um „Pluriglanduläre Insuffizienz" mit Überwiegen der Ausfallserscheinung der einen oder der anderen Drüse je nach der Schädigung. In diesem Fall scheint Tuberkulose die Ursache zu sein.

Fall 3 (Sainton und Rathéry).

Anamnese: 32jähr. Frau. 25 Jahre: Lues. Stomatitis mercurialis. Wegen Augenstörungen Schmierkur.

Befund: Typisches Myxödem, Fehlen der Scham- und Achselhaare und Augenbrauen. Kopfhaare gelichtet, trocken. Haut verdickt. Bewegungen langsam, Sprache, „als hätte die Kranke Brei im Mund". Fast vollständige Blindheit. Kopfschmerzen, Erbrechen. Apathisch und gleichgültig. Gewicht 60 kg.

Verlauf: Nach $2^1/_2$ Jahren nach Temperaturerhöhung Tod.

Obduktion: Schilddrüse 12 g, sklerotisch. Nebenniere rechts: in eine bindegewebige Masse verwandelt, man findet kaum Spuren der Drüsenstruktur; links: sehr hart, übersät mit Granulationen. Genit.: atrophisch. H.: Apfelsinengroß, ausgehöhlt von einer Cyste, aus der sich bräunliche Flüssigkeit entleert.

Fall 4 (Gougerot und Gy).

Anamnese: 52jähr. Arbeiter. 20 Jahre: Typhus. Vom Militärdienst erst wegen Konstitutionsschwäche zurückgestellt. Er sei immer wenig behaart gewesen, sonst aber kräftig. 48 Jahre: Fieberartige Erkrankung unbestimmter Natur. $2^1/_2$ Monate im Krankenhaus. Muskelschwäche, früher trug er 120 kg, jetzt nur noch 60—70. 14tägige Polydipsie. Erlöschen der Libido. Kältegefühl, Braunwerden der Haut, Ausfallen der Scham- und Achselhaare. Verschlimmerung in den folgenden Jahren. Außerdem Lupus am rechten Nasenflügel, Gesichtserysipel mit drei Rezidiven, rechtsseitige Pneumonie.

Befund: Beginnende Spondylosis rhizomelica. Haut gelb, pigmentiert. Gesicht gealtert, ausdruckslos. Langsame, monotone Sprache. Kopfhaare dicht, Augenbrauen, Wimpern, Schnurrbart, Bart sehr spärlich. Zähne gelockert. Fehlen der Scham- und Achselhaare. Atrophie der Genitalien. Haut fast sklerodermatisch. Schilddrüse nicht tastbar. Sehr apathisch, indolent. Spitzentbc. links.

Verlauf: Die Wirbelsäule versteift mehr und mehr, jede Bewegung ist äußerst schmerzhaft, nach $6^1/_2$ Monaten Pneumonie, E. l.

Obduktion: Herz 250 g. Leber 1350 g. Milz 320 g. Pankreas 36 g. Niere rechts 120 g, links 100 g. Schilddrüse 11 g. Hoden rechts 13 g, links 20 g. Nebennieren je 5 g. H. 0,3 g.

Mikroskopischer Befund: Schilddrüse: Inter- und intralobuläre, sehr starke Sklerose, Bläschen noch zahlreich erhalten, aber klein und atrophisch. Epithelk. trotz Serienschnitte nicht sicher gefunden. Hoden: Kein intaktes Kanälchen, alle eingeschlossen in zellarmes Bindegewebe, anstatt Samenzellen eine hyaline Masse. Interstitielle Zellen nicht vorhanden. Nebennieren: Kapsel verdickt und fibrös. Sklerose in der Rinde und Zona glom., weniger im Mark. Manche Zellen sind klein und atrophisch. H.: Kapsel verdickt. Die Drüsenmasse ist besonders im Zentrum und an der Seite durchsetzt von einem bindegewebigen Netz. In den übrigen Teilen Hyperämie. Zellen wenig verändert, kein Kolloid. Leber, Milz, Niere: Leichte Sklerose.

Epikrise: Die Tuberkulose ist großenteils an der Erkrankung schuld, aber auch die unbekannte Infektion, die ein zweifellos anfälliges Drüsensystem betraf.

Fall 5. 1913 (Austregésilo, Pinheiro, Marques).

Anamnese: 45jähr. Brasilianer, Vater Deutscher, 9 Jahre: Krämpfe. 12 Jahre: Verminderung des Sehvermögens, links mehr als rechts. 2 Augenoperationen in Deutschland. 30 Jahre: Haarausfall. 39 Jahre: Schwerhörigkeit. 40 Jahre: Verfolgungsideen. 43 Jahre: Krankenhaus.

Befund: Lang und mager, altes Aussehen, gefurchtete Wangen. Haut elfenbeinern, runzelig. Am Hals pigmentiert. Kleienförmige Schuppen. Pruritus. Troph. Störungen an den spröden, rissigen Nägeln. Haupthaare gelichtet, nur wenig Haare am Kinn, Achseln und Pubes. Zähne in schlechtem Zustand. Augen: links atrophisch, rechts chronische Keratitis mit fast völliger Blindheit. Hoden olivengroß. 124 Pulse. R/R. 50. Psyche: Einige visuelle und auditive Halluzinationen von quälendem Charakter.

Obduktion: Kleine tuberkulöse Herde in der Lunge. Milz 80 g, Leber 920 g.

Mikroskopischer Befund: Schilddrüse ausgeprägte perilobuläre, teilweise monoalveoläre Sklerose. Vakuoliges geschrumpftes Kolloid. Nebennieren: Kapsel verd., Z. glom. schmäler. Hoden: Kapsel, Gefäße und Kanälchen ganz verdickt. Keine Epithelien, keine Zwischenzellen. H.: Beträchtliche Bindegewebsvermehrung, Zellen normal, Gefäße verdickt.

Epikrise: Plurigl. Insuffizienz. Es wird eine Zuordnung der Symptome zu den einzelnen Drüsen versucht.

Fall 6. 1913 (Falta).

Anamnese: 55jähr. Schneider, 45 Jahre: Hohes Fieber, starke Stirnkopfschmerzen, Schwindel und Erbrechen. 6 Monate bettlägerig. Schwinden der Libido, vollständige Impotenz, Ausfallen der Achselhaare. 53 Jahre: Schwellung der Schilddrüse. 54 Jahre: Influenza, 6—7 Wochen im Bett.

Befund: Hochgradig abgemagert und kachektisch. Haut blaß, trocken, schilfernd. Schilddrüse apfelgroß, siemlich hart, auch substernal. Stimme leicht schmetternd. Blutdruck 90 (Gärtner). Schnurrbart vorhanden, Backenbart fehlt fast vollständig. Behaarung am Körper fehlt, mit Ausnahme der noch ziemlich vorhandenen Schamhaare. Fettwulst am Mons veneris, Atrophie des Genitalapparates. Sella turcica vergrößert. 3,3 Mill. Er. Hb.: 45%. 13 900 Leuk. Neutroph.: 58%. Eos.: 25%. Lymphoc. und g. Monon.: 7%.

Verlauf: Innerhalb 4 Wochen nimmt der Halsumfang von 44,5 cm bis zu 39 cm ab. Rasch zunehmende Kachexie. Nach 17 Wochen E. l.

Obduktion (Erdheim): Hochgradige senile Atrophie des Ober- und Unterkiefers bei fast vollständigem Zahnmangel. Wuchernde Struma vom Schilddrüsenmittellappen ausgehend, mit weitgehender Druckatrophie des eigentlichen Parenchyms. Nebennierenrinde hochgradig atrophisch, nicht das Mark. Atrophie der Hoden. Haselnußgroße Cyste der H., mit hochgradiger Druckatrophie des Parenchyms und Erweiterung der Sella turcica.

Mikroskopischer Befund: H.: Einkammerige, glattwandige, nur streckenweise von einschichtigem Epithel ausgekleidete Cyste mit teils homogenem, teils fädig geronnenem Inhalt. Um die Cyste das hochgradig druckatrophische, $^1/_2$ mm dicke, stark fibröse Drüsengewebe der H. Darum die fibröse Kapsel. Schilddrüse: Scharf begrenzter gutartiger epithelialer Tumor mit zahlreichen durch rein epitheliale Septen abgegrenzten kolloiderfüllten Hohlräumen.

Epikrise: Beginn der Krankheit mit einem nicht näher definierbaren infektiösen Prozeß, der vielleicht die Ursache zur Cystenbildung war. Vielleicht hat die Atrophie der Nebennierenrinde an der Rückbildung des Genitales Anteil. Aufgeführt ist der Fall unter dem Kapitel: Die hypophysäre Dysthrophie.

Fall 7. 1914 (Simmonds).

Anamnese: 46jähr. Frau. 5 gesunde Kinder. 36 Jahre: Nach dem letzten Wochenbette schwere Puerperalsepsis. Menopause. Äußerst schwach und arbeitsunfähig. Anfälle von Schwindel und Bewußtlosigkeit. 44 Jahre: 5 Wochen im Krankenhaus; müder Gesichtsausdruck, zahlreiche Runzeln, graue Haare, fehlende Zähne. Gewicht 47 kg. Hb. 50%. Senium praecox (*Allard*). 2 Tage vor dem Tod besinnungslos von neuem ins Krankenhaus eingeliefert.

Befund: Pupillen eng. Lichtrefl. WaR. — Temperatur 36°. Kleiner, langsamer Puls.

Obduktion: Kleine Spitzenschwielen. Splanchnomikrie. H. klein, 0,3 g.

Mikroskopischer Befund: H.: P. a.: Zellarmes, elastinarmes Bindegewebe mit kleinen Capillarlücken, einzelne kleine Zellzüge und minimale runde Drüsenhäufchen erhalten. P. i.: Kleine kolloidhaltige, zum Teil mit Flimmerepithel ausgekleidete Cysten. P. p.: Nichts zu erkennen. Alle übrigen Organe o. B.

Epikrise: Hyp. Kachexie, vermutlich durch embolische Nekrose bei Puerperalfieber.

Fall 8. 1914 (Maresch).

Anamnese: 33jähr. Frau. 12 Jahre: Menarche. 15—18 Jahre: Sistieren der Menses. Entwicklung eines Blähhalses. Schwächezustände, Ohnmachten. Nach Wiedereintritt der Menses Schwinden der Beschwerden. 22 Jahre: Heirat.

23 Jahre: Zwillinge. Versiegen der Milchsekretion, Verlust der Scham- und Achselhaare und eines Teils der Kopfhaare. Menopause. Zahnkaries. Rückbildung des Blähhalses. In den nächsten Jahren Rückgang der geistigen Fähigkeiten, Depressionen. 29 Jahre: Schwellung der Extremitäten, Gedunsenheit des Gesichts, von da ab wiederholter Krankenhausaufenthalt.

Befund: Apathisch, ausdrucksloses Gesicht, monotone Sprache, hochgradige Asthenie. Haut blaß, kühl, im Gesicht und an Hand- und Fußrücken myxödematös, Streckseite der Oberschenkel schuppend. Fehlen der Scham- und Achselhaare, Haupthaar nachgewachsen. Schilddrüse nicht tastbar, Sella turcica und übriges Skelett o. B. Kleiner, langsamer Puls. Temperatur 35,5—36°. Genitale atrophisch, Uterus pflaumengroß. Ein Tag a. e. ein leichter epileptiformer Anfall, dann Bewußtlosigkeit bis zum Tod.

Obduktion: Leiche in schlechtem Ernährungszustand. Bräunliche, auch konfluierende Pigmentflecke im Gesicht. H.: frontal 10 mm, sagittal 5 mm. Höhe: 3 mm. Nebennieren auffallend klein. Genitale atrophisch.

Mikroskopischer Befund: Schilddrüse: Kleine, durch sehr breite kernarme, bindegewebige Septen voneinander geschiedene Läppchen. Zahlreiche lymphadenoide Herde mit Keimzentren. An vielen Stellen Plasmazellen. Sehr viel elastische Fasern. Kolloidhaltige Follikel mit niedrigen Zellen und rundliche Parenchyminseln von unscharf begrenzten Zellen. H.: P. a.: Kernarmes Bindegewebe. An der Grenze zum Hinterlappen zwei größere Inseln von Drüsenzellen, sonst nur noch spärliche, kleine, verstreute Gruppen, die vorwiegend aus Hauptzellen, stellenweise aus eosinophilen, ganz selten aus basophilen Zellen bestehen. In der Mitte unten ein Lymphocytenherd mit Plasmazellen. P. i.: o. B. P. p.: Von einer Bindegewebsschicht überzogen, sonst normal. In der Nebennierenrinde (1 mm max.) lassen sich die 3 Zonen nur an wenigen Stellen unterscheiden. Keine typische Verlaufsrichtung der dünnen Zellbalken. Zellen mit vakuolisiertem Protoplasma. Uterus und Ovarien atrophisch. In der Rinde außerordentlich spärliche Primordialfollikel, in der Tiefe einzelne kleine Follikelcysten.

Epikrise: Multiple Blutdrüsensklerose. Man kann vermuten, daß die durch die Schwangerschaft in erhöhtem Maße in Anspruch genommenen Drüsen erschöpft und irreparabel geschädigt sind und vielleicht einer anderweitigen Noxe zum Opfer fielen. Für die H.-Veränderung muß man auch noch die Erklärung von *Simmonds* — nekrotische Embolie — heranziehen.

Fall 9. 1916 (Simmonds).

Anamnese: 58jähr. Schuster. In den letzten 2 Jahren matt und schließlich arbeitsunfähig. Kältegefühl.

Befund: Hb. 60%. 3,5 Mill. Erythrocyten. Stetig zunehmende Kachexie.

Obduktion: Bart und Schamhaare äußerst spärlich. Frische Pneumonie und Perikarditis, Hoden und Prostata atrophisch. An Stelle der H. zwei sanduhrartige, durch das Diaphragma getrennte Tumoren von Haselnußgröße. Sehnerven verlagert.

Mikroskopischer Befund: H.: Basophiles Adenom. Samenkanälchen eng, dickwandig, mit atypischen Zellen gefüllt.

Epikrise: Kachexie infolge basophiler Hypophysentumors; Atrophie des Genitalsystems.

Fall 9a. 1916 (Simmonds).

Anamnese: 9jähr. Mädchen. Im letzten Lebensjahre stetig zunehmende Entkräftung und Abmagerung, ohne klinisch nachweisbare Organveränderung. In den letzten Lebensmonaten wechselnde Polyurie.

Obduktion: Haselnußgroßer Tumor der H. als einzige pathologische Veränderung.

Mikroskopischer Befund: Basophiles Adenom.

Epikrise: Kachexie infolge eines basophilen H.-Tumors.

Fall 9b. 1916 (*Schlagenhaufer*).

Anamnese: 27jähr. Näherin. 24 Jahre: Lungenspitzenkatarrh, von da ab große Mattigkeit. 4 Monate vor dem Tode Menopause.

Obduktion: Kleine abgemagerte Leiche von normalem Habitus. Große Schilddrüse 50 g. Sehr geringe Spitzentbc. und Tbc. einiger bronchialer und der retroperitonealen Lymphknoten. Haselnußgroßer, derber Tumor der H. und geschwulstartige Infiltration des Infundibulums. Kirschkerngroßer Tumor der Epiphyse.

Mikroskopischer Befund: H.: Zahlreiche, meist verkäste Konglomerattuberkel, von drüsigen Elementen nur neutrophile Zellen. Bis auf einige Kalkkonkremente vollständig durch den tuberkulösen Prozeß substituiert. Endokrine Drüsen o. B.

Epikrise: Hyp. Kachexie infolge von Tuberkulose.

Fall 10. 1916 (*Eugen Fraenkel*).

Anamnese: 45jähr. Frau. 36 Jahre: Vor Eintritt der letzten Gravidität Menopause (11. Kind). Fortschreitender Verfall, Intelligenz ungetrübt.

Obduktion: Greisenhaftes Aussehen. Fehlen der Scham- und Achselhaare. Zahnlosigkeit. Alte Lungentbc. Splanchnomikrie. H.: 0,15 g. An der Stelle des Vorderlappens eine flache, bindegewebige Masse. Keine mikroskopische Untersuchung.

Fall 11. 1918 (*Fahr*).

Anamnese: 50jähr. Frau. Als Kind gesund. 24 Jahre: Lungenentzündung und Nervenfieber, danach Menopause. Jahrelang täglich Erbrechen von Schleim und Galle. 5 Tage vor der Krankenhausaufnahme Krämpfe, die sich durch Ohrensausen anzeigten und etwa 3 Stunden dauerten.

Befund: Pupillenstarre. Hb. 61%. Eosinophilie. R/R. 125. WaR. —.

Verlauf: Nach 3 Wochen ein Anfall, geringe Zuckungen in den Händen, Reflexe fehlen, im Augenhintergrund Blutungen. Auf Anruf öffnet sie die Augen, gibt aber keine Antwort. Am folgenden Tag neuer Anfall, dem die Patientin erliegt.

Obduktion: Haut, namentlich an den Oberschenkeln deutlich braun gefärbt. Nebennieren auffallend klein; links 1,4 g, rechts 1,6 g.

Mikroskopischer Befund: Nebennieren: Verdickung der Kapsel, einfache Rinde und Mark gleichmäßig betreffende Atrophie. H.: P. a.: Lockeres, äußerst kernarmes Bindegewebe, vielfach Verkalkungen, einzelne Blutungen. Außerdem eine Anzahl Zellnester mit chromophoben und chromophilen Zellen. P. i.: Weitmaschige Hohlräume ohne Endothel, dichter bindegewebiger Stiel. P. p.: o. B.

Epikrise: Isolierte Nebennierenatrophie, Krämpfe, Fehlen einer Kachexie sind bemerkenswerte Besonderheiten. Das letztere vielleicht wegen einer nicht so hochgradigen Zerstörung des Organs. Beziehungen zwischen Genitalsphäre und H. Prinzipiell gehört der Fall zu den *Simmonds*schen Befunden.

Fall 12. 1918 [*a*) *Klinisch*: *Bostroem, A.*; *b*) *Pathologisch-anatomisch*: *Simmonds*].

Anamnese: 47jähr. Frau. Keine erbliche Belastung. Als Kind normal. 23 Jahre: Heirat. 4 Kinder, darunter eine Frühgeburt und ein frühgestorbenes Kind. 30 Jahre: Letzte Entbindung, Unterleibsoperation, „Schlaganfall" mit Lähmung der rechten Seite und vorübergehend Sprachverlust. Menopause. Von

da an dauernd hinfällig, verrichtet nur leichte Hausarbeit. 36 Jahre: Typhus und Kopfrose, Ausfall der Kopfhaare. In den letzten 3 Jahren zunehmende Schwäche, so daß sie kaum mehr gehen kann. Sie wurde blasser und magerer. Seit der letzten Entbindung soll sie geistig nachgelassen haben. In letzter Zeit Zustände vollkommener Verwirrtheit.

Befund: Sehr gealtert und verfallen aussehende Frau. Gewicht 45 kg. Haut fahlgelblich, trocken. Keine Ödeme. Fettpolster gering. Gesichtsausdruck müde und gleichgültig. Haupthaar kurz und dünn. Fehlen der Augenbrauen, Achsel- und Schamhaare. Zähne des Oberkiefers ausgefallen. Sprache etwas verwaschen. Gleichgültigkeit und Müdigkeit. Neigung zu Hautblutungen. R/R.: 110/60. 3,1 Mill. Erythrocyten. Hb. 44%. 4000 Leukocyten. WaR. —. Türkensattel o. B. Polyurie und Polydipsie.

Verlauf: 5 Ampullen Hypophysin, nach 5 Wochen Besserung mit einer Gewichtszunahme von 2,1 kg entlassen. Zu Hause besser als seit Jahren. Libido sexualis. 1 Monat nach der Entlassung klagte sie plötzlich über Schmerzen im Kreuz und in der rechten Seite, wurde in der Nacht verwirrt und bewußtlos und starb, ohne wieder zum Bewußtsein gekommen zu sein.

Obduktion: Runzelung der Haut. Splanchnomikrie. Herz 115 g, Milz 70 g, Nebennieren 2 g, Ovarium 2,25 g. H.: 0,225 g. Terminale pneumonische Infiltration, geringe hydropische Ergüsse in Pleura und Perikard.

Mikroskopischer Befund: Alle Organe o. B. bis auf die H. P. a.: Minimale, stark veränderte Drüsenreste in der Gegend des Stielansatzes, alles übrige zellarmes, von spärlichen Lymphocytenhaufen durchsetztes Bindegewebe. P. i. und P. p.: o. B.

Epikrise (*Bostroem* wie *Simmonds*): Hypophysäre Kachexie infolge embolisch-nekrotischer Prozesse im H.-Vorderlappen.

Fall 13. 1918 (*Simmonds*).

Anamnese: 35jähr. Frau kommt wegen schwerer Pneumonie ins Krankenhaus. Nach wenigen Tagen Exitus. WaR. —.

Obduktion: Greisenhaftes Aussehen, Runzelung der Haut, Atrophie des Unterkiefers, Fehlen der Scham- und Achselhaare, sowie der Zähne. Splanchnomikrie. Kruppöse Pneumonie beider Unterlappen, akute Nephritis. H.: stark verkleinert, 0,29 g.

Mikroskopischer Befund: Endokrine Drüsen o. B., außer kleinen Lymphocytenanhäufungen in der Schilddrüse. H.: P. a.: Minimale, stark veränderte Drüsenreste in zellarmem Bindegewebe. P. i. und P. p.: o. B.

Epikrise: Hypophysäre Kachexie.

Fall 14. 1919 (*Schaefer*).

Anamnese: 22jähr. Mädchen. Als Kind gesund. 21 Jahre: 3 Wochen ärztliche Behandlung wegen akutem Gesichtsekzems. Einige Monate später Menopause. 22 Jahre: Phlebitis im rechten Bein. Rheumatische Lendenschmerzen, Kopfweh. Nach 4 Monaten in stark fortgeschrittener Kachexie (36 kg) ins Krankenhaus eingeliefert. Nach geringster Nahrungsaufnahme Erbrechen, deshalb chirurgischerseits Verdacht auf Pylorusstenose. Während Patientin zur Röntgenaufnahme gefahren wurde, trat der Tod ein.

Obduktion: Leiche eines stark abgezehrten Weibes. Haut überall schuppend. Behaarung der Scham- und Achselgegend spärlich. Hymen stark eingerissen. Unterschenkelödeme. In den Bauchdecken nur noch Spuren von Fett. Netz fettlos. Herz und Lungen klein, vernarbte Spitzentbc. Milz vergrößert. Leber klein. Oberfläche mit flachen Einziehungen und großen Knoten. Schnittfläche: Elastische gelbe bis linsengroße Knötchen. Nebennieren, Uterus, Ovarien klein.

Schädeldach gleichmäßig verdickt, mit flach vorstehenden Wülsten im Stirnteil. H. auffallend groß. Infundibulum ist zu einem knapp haselnußkerngroßen Knoten verdickt.

Mikroskopischer Befund: Leber: Starke syphilitische Narbenleber. H.: In der Kapsel einige Psammomkörner. P. a.: Vorn im ganzen normal, nach hinten zu zerstreut liegende, miliare, zackig sich in die Umgebung verlierende Nekroseherde mit lebhaftem Kernzerfall und Riesenzellen mit wandständigen Kernen. P. i.: Nicht zu finden. P. p. und Stiel: Das gleiche Bild wie im Vorderlappen. An der Insertion des Stieles der größte, augenscheinlich älteste Käseherd. Tuberkelbacillen nicht zu finden.

Epikrise: Kachexie, die zweifellos von der schwer veränderten H. ausgeht. Diese weist eine chronische Entzündung mit Nekrose des Granulationsgewebes auf, die eine sichere Entscheidung zwischen Tbc. und Lues nicht erlaubt. Im übrigen Körper finden sich einerseits alte tuberkulöse Spitzennarben, andererseits eine syphilitische Narbenleber und gummöse Ostitis des Schädeldaches, so daß die Diagnose auf gummöse Zerstörung der H. näher liegt.

Fall 15. 1920 [*a*) *Klinisch*: *Hirsch*; *b*) *Pathologisch-anatomisch*: *Jaffe*].

Anamnese: 55jähr. Kellner. 20 Jahre: Gonorrhöe. 29 Jahre: Heirat. 32 oder 33 Jahre: Geschwür am Penis. Behandlung mit Pillen. 37 Jahre: Geschwür am Gaumen. Behandlung mit grauen Pillen. 40 und 41 Jahre: Lungenentzündung. Von da ab Gewichtszunahme (100 kg) und Fettansatz. 44 Jahre: Ausfallen von Bart-, Achsel- und Schamhaaren. Störungen des Geschlechtslebens. Letzter Coitus. 45 Jahre: Leberbeschwerden. Gallensteinoperation ohne Befund. 49 Jahre: 3 Monate Krankenhaus wegen Knochenleidens. 53 Jahre: Hochgradige Mattigkeit, Schlaflosigkeit, Schwindel und Erbrechen. 54 Jahre: Aufgabe des Berufs. Sa.- und Hg.-Kur. Mundfäule, er mußte sich die Wurzeln sämtlicher Zähne ziehen lassen, die Kronen hatte er schon früher verloren. 55 Jahre: 2. und 3. Sa.-Kur, kann seinen Beruf trotzdem nicht aufnehmen.

Befund: Matter Gesichtsausdruck, depressive Stimmungslage, allgemeine Müdigkeit und Schwäche, gut entwickeltes Fettpolster, sehr trockene, glänzende, schuppende, kühle Haut. Kopfhaar und Wimpern spärlich, Bartwuchs sehr gering. Fehlen der Scham- und Achselhaare. Keine Lanugo. Kein Schweiß. Gaumendefekt. Schilddrüse, Leber, Milz nicht tastbar. Lebergegend etwas druckschmerzhaft, Hoden bohnengroß. Achillessehnenreflexe fehlen. Ausgesprochene Achillodynie. Türkensattel auffallend unscharf konturiert. 3,4 Mill. Erythrocyten. WaR. —, früher +. Deutlich herabgesetzte Adrenalin-Reaktion. R/R.: 80/50.

Verlauf: Im Lauf der 9monatigen Krankheit Schlingbeschwerden. Durchleuchtung ergibt Erweiterung der Aorta. Längeres Verweilen des Kontrastbreies dicht oberhalb des Aortenbogens. Starke Abmagerung. Sa.-Kur. Exitus durch doppelseitige Bronchopneumonie.

Obduktion: Zerfallenes Oesophaguscarcinom. Metastase in der rechten Lunge. Syphilis, Caries und Hyperostose der Stirnbeine. Pachymeningitis adhaesiva circumscripta. Hepar lobatum. Fibrosis testis. Großer weicher Milztumor mit Kapselverdickungen. Glatter Zungengrund. Atrophie der H. (0,35 g) und der Schilddrüse (10 g). Fehlen der Zähne, Scham- und Achselhaare, leichte Abmagerung.

Mikroskopischer Befund: In den auffallend reichlichen und großen Parenchymresten des Thymusfettkörpers ausgedehnte, scharf abgesetzte Nekrosen. Nebennieren, Epithelkörperchen (1), Schilddrüse o. B. Epiphyse: Ausgedehnte Verkalkung. Hoden: Kein Epithel, keine sertolischen Zellen, keine Zwischenzellen. Zwischen den Kanälchen lockeres Bindegewebe, in ihrer Wand reichlich elastische

Fasern. H.: Von einem dicken Mantel derben Bindegewebes umgeben, das zum Teil perivasculäre Rundzelleninfiltrate und organisierte Thromben aufweist und in Form schmaler oder breiter Züge die Epithelstränge auseinander drängt. Zellige Zusammensetzung des Parenchyms normal. P. p.: Bindegewebswucherung mehr gleichmäßig, kleine Kalkablagerung.

Epikrise (*Hirsch*): In der Hauptsache handelt es sich um eine syphilitische Bindegewebssklerose; ob diese oder die Hodenatrophie primär ist, ist nicht zu entscheiden. Von Adipositas hypogenitalis kann keine Rede sein, da alle Anzeichen von Kompressionswirkungen fehlen. Vielmehr handelt es sich um einen Fall von pluriglandulärer Insuffizienz nach der Definition von *Claude-Gougerot*.

Epikrise (*Jaffé*): Veränderung der Thymusdrüse, vielleicht eine Analogie zu den Duboisschen Abscessen. Epiphysenbefund nicht verwertbar. Schilddrüsen-Atrophie von der H. abhängig. Der Hoden läßt eine Entscheidung zwischen luetischer Fibrose und sekundär hypophysärer Genitalhypoplasie mit Sicherheit nicht zu. Das Schwinden der Zwischenzellen spricht für das Zweite. Die H. zeigt Perihypophisitis und Hypophysitis interstitialis luetica. Klinisch Adipositas hypogenitalis durch Abflußverhinderung des Mittellappensekretes.

Fall 15a. 1922 (*Jaffé*).

Anamnese: 33jähr. Fabrikant. Neurastheniker, Zwangsvorstellungen, psychische Impotenz. Seit 4 Monaten Kräfteverfall. Gewichtsabnahme (7,4 kg). Erbrechen.

Befund: Bei der Ankunft äußerst dekrepide, sehr aufgeregt. Puls 110. 40,4°. Am ersten Abend, später bis 37,8°. Tägliche Schwankungen um einen ganzen Grad. Hb. 65%. WaR. +.

Verlauf: Nach Schmierkur Erbrechen. Zunehmender Kräfteverfall. Deliriöse Zustände. Coma, Exitus.

Obduktion: Syphilis obsoleta. Narben am Penis. Periorchitis und Orchitis chronica fibrosa. Leptomeningitis fibrosa chronica der Konvexität und Basis. Schwere Ependymitis granulosa. Hydroc. intern. Gumma am Hypophysenstiel über dem Diaphragma.

Mikroskopischer Befund: Hoden: Fibrös verdickte Kapsel, stark atrophisches Epithel, reichlich Bindegewebe, arteriosklerotische Gefäße. Hypophysenstiel: Typisches Gumma.

Epikrise: Hypophys. Kachexie infolge Abflußverhinderung des Vorderlappensekretes. Da eine neuere mikroskopische Untersuchung wegen der damit verbundenen Zerstörung des seltenen Präparates nicht stattfand, ist die Ursache der Hodenatrophie nicht sicher zu erkennen. H.: Augenscheinlich unverändert.

Fall 16. 1922 [*a*) *Klinisch*: *Hochstetter*; *b*) *Pathologisch-anatomisch*: *Veit*].

Anamnese: 45jähr. Bauer. 38 Jahre: Ziemlich starkes Durstgefühl, Libido und Potenz erloschen. Klinischer Befund normal. Gewicht 70 kg. Während des Krieges a.-v. Chronische Bronchitis und Emphysem. 43 Jahre: Starke rheumatische Beschwerden. Der Hoden ist kleiner geworden. Polydipsie. Xanthelasma an den oberen Augenlidern. Verminderung der Leistungsfähigkeit. 45 Jahre: Arbeitsunfähig, bettlägerig. Ausfallen der Zähne rasch hintereinander. Kein Nachlassen des Haarwuchses. Frostgefühl. Verschlechterung des Gehörs. Rückenausschlag. Psychische Veränderung. Nachlassen des Verstandes und Gedächtnisses, gereizt und ungeduldig.

Befund: Kleiner, äußerst abgemagerter Mann (38,8 kg). Haut trocken und schilfernd. Auf dem Rücken und dem behaarten Kopf starkes, leicht blutendes Ekzem. An den Handgelenken kleine Hautblutungen. Zahnlosigkeit, Kiefer-

atrophie. Achsel- und Schamhaare wenig zahlreich. Stärkste Muskelschwäche. Nervös degenerative Erkrankung des inneren Ohres. Schilddrüse nicht tastbar. Hoden und Prostata atrophisch. Polydipsie und Polyurie. Babinski links und rechts +. Oppenheim undeutlich. WaR. —. Unbedeutende Anämie. 13 700 Leukocyten (Ekzem) Cholesterin 174 mg%. (normal 140). R/R. 108. Adrenalinversuch positiv: 85 auf 130 mm Hg., 96 auf 64 Pulse. Türkensattel normal, Osteoporose. Psychisch etwas indolent.

Verlauf: Auf dem Transport Krämpfe. Der Ausschlag heilt unter Zinktrockenpinselung langsam ab. Allgemeinbefinden wird trotz Testogan schlechter. Gewicht 36,5 kg. Nach 4 Wochen Exitus.

Obduktion (*Veit*): Das Femur zeigt im Markraum eine wie angenagt aussehende Innenfläche. Am Schädeldach zahlreiche, bis über pfenniggroße, konfluierte Vertiefungen, die teils von außen die Tabula externa, teils von innen die Tabula interna, teils den ganzen Knochen durchlöchern. An der Schädelbasis hat die Zerstörung bis zum H.-Lager und der rechten Augenkammer übergegriffen. Dura: Xanthome. H. 0,5 g. Im hinteren oberen Teil ein gelber Herd, der nach der Dura unscharf abgegrenzt ist und in den verdickten Stiel übergeht. Vermehrtes Bindegewebe in Lungen, Milz, Epithelkörperchen (1), Schilddrüse (40 g), prävertebrale Lymphknoten, Leber (1500 g), Hoden (links 5,5, rechts 6,5 g), Samenblasen und Prostata. Nebennieren (links 6,5, rechts 7,5 g), Kapsel und äußere Rindenschicht grauweiß mit Zacken in die Z. fasc. Niere etwas verkleinert, links 120 g, rechts 110 g. Im Hilusgewebe schwefelgelbe Einlagerungen (Xanthome). Pankreas 90 g, o. B.

Mikroskopischer Befund: Herz, Leber, Milz geringe Bindegewebsvermehrung. Niere: Senile Atrophie. Lungen, Schilddrüse, Epithelkörper, Nebennieren, Hoden, Bindegewebe stark vermehrt. Pankreas und Thymus o. B. In den Epithelkörpern keine oxyphilen Zellen, kein intrazelluläres Fett, mäßig viel interzelluläres. Im Hoden verödete Kanälchen, stellenweise zertolische Zellen. Nierenhilus und Dura: Spindelige, wabige, doppelbrechende, sich mit Sudan färbende Zellen. H.: P. a.: Teilweise vermehrtes Bindegewebe, keine chromophilen Zellen. P. i.: Oben sklerosiert, unten kolloidhaltige Bläschen. P. p.: Ausschließlich kernarmes, hyalines Bindegewebe mit Granulationszellen, das auch in den Stiel übergeht.

Epikrise (*Hochstetter*): Multiple Blutdrüsensklerose, die mit Störung der Genitalfunktion und Polydipsie beginnt. Das Ekzem beruht auf regressiver Ernährungsstörung der Haut. Die Hypercholesterinämie, die Xanthomatose, die nervösen Störungen (Babinski und Krämpfe), die Osteoperose, sowie die ganze Krankheit sind in ihrer Genese unklar.

Epikrise (*Veit*): Osteoperose (Schädel, Femur), sowie die klinisch beobachteten Muskelschmerzen und Krämpfe sind auf den Wegfall der Epithelkörperchen, die den Kalkstoffwechsel regulieren, zu beziehen. Primär ist die H. erkrankt, die wohl in allen ihren Teilen schwer geschädigt ist und deren Vorderlappen embryonalen Typus zeigt, deren Funktion also wohl ganz ausgeschaltet ist. H.-Ausfall verursacht multiple Blutdrüsensklerose. Die Ätiologie ist dunkel.

Fall 17. 1922 (*Keilmann*).

Anamnese: 20jähr. Mädchen. 16 Jahre: Normaler Partus, seitdem Menopause. 17 Jahre: Stechende Kopfschmerzen, angeblich mit Fieber, Erbrechen, starke Abmagerung. Krankenhausaufenthalt: 3tägiger Meningismus. Liquor: Zahlreiche Leukocyten, einige Lymphocyten. Extrazelluläre, gramfeste Diplokokken. Weiterhin häufige schwere Anfälle von Kopfschmerzen und Erbrechen. 18 Jahre: Nach einer Grippe rechtsseitige Lähmung, Aphasie, Agraphie, Alexie, unvollkommene Wiederherstellung. 20 Jahre: Optikusatr. und Polydipsie. Tagelange Somnolenz.

Befund und Verlauf: Auffallend blasses Aussehen, starke Abmagerung, Fehlen der Achselhaare, spärliche Schamhaare, sekundäre Anämie, WaR. —. Unter zunehmender Somnolenz Exitus.

Obduktion: H.: Gänseeiergroße Cyste (9,3 g), die aus 3 Teilen besteht, die gehalst sich absetzen, im Innern aber zusammenhängen. Der kleinste halbkugelige Teil sitzt im Türkensattel. Das Innere besteht aus einer grünlichen, gallertigen und grützigen Substanz.

Mikroskopischer Befund: Cyste mit bindegewebiger Wand und epithelialer Auskleidung. Epithel: 10—20 Zellagen, unregelmäßige Begrenzung gegen die von Leukocyten durchsetzte Detritusmasse. Keine Hornreaktion. Wand: Kernarmes Bindegewebe mit spärlichen elastischen Fäserchen. Wenig Papillen, keine Drüsen. In der H.-Gegend eine kleine Cyste mit einschichtigem Epithel und homogenem Inhalt. In der Nähe zeilenförmig eine Reihe kubischer, teilweise eosinophiler Zellen.

Epikrise: Einkammerige Cyste, die vielleicht aus Resten des vom Rachendach aus sich entwickelnden Hypophysenstiels gebildet wurde. Das Epithel ähnelt dem der Rachenschleimhaut. Die kleine Cyste in der Wand dürfte ein Rest der P. i. sein, die Epithelreihen Drüsenreste. Klinisch: Hyp. Kachexie.

Fall 18. 1922 (Knoll).

Anamnese: 23jähr. Schreiber. 20 Jahre: Sehr kräftiger, energischer Skiläufer. Gewicht 58 kg. 22 Jahre: Haarausfall, gelbliche Gesichtsfarbe, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Vergeßlichkeit, doppelseitige exsudative Pleuritis und offene Tbc. Gealtertes Aussehen, müder Geischtsausdruck, Mienenspiel kaum vorhanden. Langsame, unsichere Bewegungen. Noch gut erhaltenes Fettpolster. Kopf-, Bart-, Achsel- und Schamhaare spärlich entwickelt.

Befund: An beiden Oberlappen Dämpfung und zahlreiche Rasselgeräusche. Erythrocyten 2,8 Mill. W. 4000. Hb. 46%. Diazo +. WaR. —. Temperaturerhöhungen.

Verlauf: Der Allgemeinzustand verschlimmert sich von Woche zu Woche. Gewicht 50 kg. Apathie, Somnolenz. Nach 4 Wochen Stauungspupille rechts, beim Aufstehen starkes Schwanken. Nach 7 Wochen nach 3tägigem Coma Tod.

Obduktion: Ni.-optici mit H. zu einem in gelatinöse Masse eingebetteten Konglomerat verbacken. Massenhafte Adhäsionen zwischen Dura und Hirn. An der Basis, in den Fossae sylvii, an dem Plexus, an der Konvexität graue miliare Knötchen. Übrige Sektion aus äußeren Gründen nicht ausgeführt.

Mikroskopischer Befund: H.: P. a.: Nur ein kleiner, 2—3 Azini breiter Streifen am Hinterlappen erhalten, sonst nur noch das bindegewebige Gerüst mit spärlichen Hauptzellen, sehr selten basophile, relativ viele eosinophile, deutlich vakuoläre Degeneration der Drüsenzellen. Organisierte Thromben. Tuberkulose mit Verkäsung, die in das degenerierte Gebiet sowie in den intakten Teil der P. a. vordringt. Massenhafte Bazillen. P. i.: Bindegewebe, kein Epithel. P. p.: Kein Tbc. Bipolare Ganglienzellen Tigrolyse (Nissl), multipolare nicht. In der rechten Opticusscheide nicht verkäste, tuberkulöse Knoten.

Epikrise: Hyp. Kachexie auf Grund einer Embolie mit tuberkulösem Material. Dann anämischer Infarkt und sekundäre Tbc.-Infiltration.

Fall 19. 1922 (Lindemann).

Anamnese: 34jähr. Frau. 20 Jahre: Lues. In den folgenden 3 Jahren je eine Schmierkur. 23 Jahre: Menopause mit späterem zweimaligen Wiederkommen. Ausfall der Scham- und Achselhaare. 28 Jahre: Nächtliche „Asthmaanfälle".

Befund: Eitrige Bronchopneumonie beiderseits. Pupillen schlechte Lichtreaktion, Konvergenz besser, links etwas verzogen. Apathisch und benommen, antwortet schwer, meist mit demselben verworrenen Satz.

Verlauf: Verschlechterung des Allgemeinbefindens und Exitus nach 6 Tagen.

Obduktion: Guter Ernährungszustand. Fehlen der Scham-, Achsel- und Lanugohaare und der Augenbrauen. Bauchdeckenfettschicht 2 cm. Konfluierende Bronchopneumonie und schwere eitrige Bronchitis beiderseits. Atrophie der Schilddrüse (6,6 g), Pankreas (41,3 g), Nebennieren (rechts 1,6, links 1,2 g) und vor allem des Genitales. H.: Blattartig verdünnte Massen. Sagittaldurchmesser 1 mm.

Mikroskopischer Befund: H.: P. a.: Exzessive Hyperämie der Capillaren. Atrophische, den Hauptzellen ähnliche Elemente. P. i. und P. p. ist nicht vorhanden. Der Zusammenhang der P. a. mit dem Inf. wird durch die Dura gebildet. Schilddrüse starke Atrophie ohne Bindegewebsvermehrung. Epithelkörper (3): 2 ganz atrophisch, 1 weniger. Keine oxyphilen Zellen. Nebennieren, Ovarien, Uterus, Mamma völlig atrophisch. Pankreas und Epiphyse o. B. Achselhaut und Labia majora: Atrophie des Epithels und der Schweißdrüsen, keine Haare.

Epikrise: Pluriglanduläre Insuffizienz. Einfache Atrophie ohne Sklerose der H., Nebennieren, Schilddrüse und zweier Epithelkörperchen auf syphilitischer Grundlage. Klinisch sind bemerkenswert das hypophysäre Asthma und die schwere Psychose. Zur Unterscheidung von der hypophysären Kachexie kann nur die anatomische Untersuchung ausschlaggebend sein, da es Übergänge gibt.

Fall 20. 1922 (P. von Monakow).

Anamnese: 60jähr. Mann. Allmählich sich entwickelnde Störung des Trieblebens. Schwund der Behaarung, Einschränkung des Stoffwechsels. Oligurie.

Obduktion: P. a. und P. i. durch entzündliche Vorgänge nahezu vollkommen zerstört. P. p. relativ gut erhalten. Hoden hochgradig atrophisch. Niere degenerative Veränderung der Hauptstücke.

Fall 21. 1922 (B. O. Pribram).

Anamnese: 32jähr. Frau. 6 Geburten. Bei der letzten manuelle Plazentarlösung und fieberhaftes Wochenbett, von dem sie sich nicht recht erholt. Verlust der Schamhaare, frühzeitiges Altern.

Befund: Hochgradige Kieferatrophie. Periodisch wiederkehrende, tage- bis wochenlang dauernde Schlafzustände, bei 35° Körpertemperatur. Nach einem Jahr während eines dieser Schlafanfälle Exitus.

Obduktion: Senile Atrophie der Organe.

Mikroskopischer Befund: H.: P. a.: Spärliche Reste, sonst hyalin-sklerotisches Gewebe. P. p.: o. B. Schilddrüse: Parenchym fast völlig vernichtet durch chronisch entzündliches Gewebe ersetzt. Hier und da einige kolloidgefüllte Alveolen. Nebenniere: Sklerose der Kapsel, die auf die Rindenschicht übergreift.

Epikrise: Destruktive Hypophyseo-Thyreoiditis. Ursache ist entweder postpuerperale septische Infektion oder funktioneller Zusammenbruch während der Schwangerschaft.

Fall 22. 1922 (A. Reinhardt).

Schädelbasisfraktur. Die zerrissene oder gequetschte und durchblutete H. wird in eine Narbengewebsmasse umgewandelt. Kachexie. $3^1/_2$ Monate nach dem Unfall ziemlich plötzlicher Tod.

Fall 23. 1923 (Jakob).

Anamnese: 45jähr. Frau. Schwester tuberkulös. 24 Jahre: Heirat. 7 Geburten: 4 Kinder gestorben, 1 Kind Ausschläge, ein anderes keinen Gaumen.

Anmerkung bei der Korr: Inzwischen konnte ich aus dem Jahre 1922 noch einen kurz beschriebenen Fall finden bei *Rahel Plaut*. Arch. f. klin. Med. **139**, 285. 1922. Fall 24.

Das jüngste lebende Kind entwickelte sich langsam und lernte schwer. Keine Fehlgeburten. 31 Jahre: Scharlach. 35 Jahre: Letzter Partus. Danach Schwächezustände und zeitweilige Verwirrtheit. Schlechtes Allgemeinbefinden, Gewichts- und Kräfteabnahme. 40 Jahre: 2 Monate im Krankenhause. Macies, Achylia gastrica mit Dünndarmkatarrh. Nach Behandlung 4,4 kg +. In den nächsten Jahren öfters im Krankenhaus. 4 Wochen vor dem Tode schwere Verwirrtheitszustände. Aufnahme in Hamburg-Friedrichsberg.

Befund: Vollkommene Apathie. Haut sehr blaß, kalt, auffallend trocken und schuppend. Fehlen der Scham- und Achselhaare. Gewicht 50 kg. 35° rectal. 50 Pulse. Am folgenden Tag Exitus.

Obduktion: Mittelgroße Leiche im mittleren Ernährungszustand. Subcutane Fettpolster gut entwickelt. Gehirn 1200 g. H. 0,585 g. Narben in der Lungenspitze, Schilddrüse vermehrtes Bindegewebe. Leber 880 g. Nebennieren links und rechts je 3 g.

Mikroskopischer Befund: H.: Kapsel bindegewebig verdickt. P. a.: Kernarmes, fibröses Bindegewebe mit kleinen Parenchyminseln, mit auffallend kleinen, nicht eosinophiler, plasmaarmen Zellen. P. tub. und Stiel o. B. P. i.: Stellenweise narbiges Gewebe, nach vorn zu Kalkkonkremente. P. p.: Kern- und Faserreichtum des Gewebes. Schilddrüse bindegewebsreich. Abgeplattetes Follikelepithel, schlecht färbbares, blasses Kolloid, an vielen Stellen lymphocytäre Infiltrate. Ovarien atrophisch und fibrös. P. a.: Meningitis tbc. und an ganz seltenen Stellen Meningoencephalitis tbc. Sonst allgemeine protoplasmatische Gliawucherungen, diffuse uncharakteristische Ganglienzellveränderungen.

Epikrise: Familiäre tuberkulöse Belastung. Lues nicht sicher zu stellen. Die Erscheinungen seit der letzten Geburt sind Folgen einer Atrophie des H.-Vorderlappen. Über die Menses fehlen Angaben. Das subcutane Fellpolster bei dieser sonst äußerst reduzierten Frau auffallend gut erhalten. Ursache sind entweder embolische Prozesse oder Narbenzustände nach früherer tuberkulöser Erkrankung (Kalkkonkremente). Ursache für die Delirien ist in erster Linie die tuberkulöse Meningitis und Meningo-Encephalitis.

Fall 24. 1923 (Jakob).

Anamnese: 42jähr. Frau. Familienanamnese o. B. 12 Jahre: Gelenkrheumatismus. 21 Jahre: Heirat. 9 Kinder. 3 sind klein gestorben, eins hat angeborene Hüftgelenkserkrankung, eins lungenkrank, vier skrofulös. Keine Fehlgeburten. 33 Jahre: Gelenkrheumatismus, systolisches Geräusch an der Herzspitze. 36 Jahre: 7. Geburt sehr schwer, danach $^1/_4$ Jahr im Krankenhause. Magerkeit, sekundäre Anämie. Menopause. 37 Jahre und 39 Jahre: 8. und 9. Geburt, danach völlige Entkräftung. 41 Jahre: Wegen schlechten Befindens in die Lungenheilstätte, kein spezieller Befund. Trockene, schilfernde Haut. Zähne fehlen. Nach 5jähriger Pause einmalige Menses. Aufnahme ins Krankenhaus Barmbeck: Allgemeine Entkräftung, Fehlen der Achillessehnenreflexe. Größe 1,58 m. Gewicht 54 kg. WaR. —. Eigenartiges, in sich gekehrtes Wesen. Wegen Halluzinationen optischer und akustischer Art und Desorientierung nach Friedrichsberg.

Befund: Äußerst fahle, pergamentartige Haut. Fehlen der Achselhaare, geringe Reste der Schamhaare. Untere Augenlider ödematös. Pupillen entrundet, Lichtreflex gering und verzögert. Reflexe o. B., auch Achillessehnenreflex. Sprache verwaschen und schleppend. Schrift ataktisch und zitterig. Taumelnder Gang. Romberg manchmal +. Deutliche Eosinophilie. WaR. —. Psychisch leicht benommen und stumpf. 34,1° rektal.

Verlauf: Knöchelödeme, Ohnmachten.

Obduktion: Senile weibliche Leiche mit gut entwickeltem Fettpolster. Unterschenkelödeme, atrophische Kiefer. H.: Klein, auffallend weich, 0,4 g. Glottisödeme, Schilddrüse 10 g. Nebennieren auffallend dünn, zusammen 13 (?) g.

Mikroskopischer Befund: H.: Stark verdickte Kapsel. P. a.: Fibröses Gewebe, in den Randpartien an den normalen Bau erinnernde Strukturen, nirgends mehr normale Drüsenzellen. P. i.: Stellenweise fibröses Gewebe. P. tub. und Stiel o. B. P. p.: Starker Gliakern- und Faserreichtum. Eine keilförmige bindegewebige Narbe. Schilddrüse: Vermehrtes Bindegewebe, kleine Follikel mit plattem Epithel und blassem Kolloid. Ovarien: Bindegewebsvermehrung. Gehirn: In der dritten und fünften Schicht Verödungsherde. Protoplasmatische Gliawucherung, keine Gliafaservermehrung, atypische Gliakerne. Im Nisslbilde so gut wie nirgends normale Ganglienzellen. Intracelluläre Fibrillen verklumpt und körnig zerfallen. In der Rinde runde corpusculäre Einlagerungen.

Epikrise: Fibröse Atrophie des H.-Vorderlappens, die auf eine postpuerperale embolische Nekrose zurückzuführen ist. Die Gehirnveränderungen sind nicht verwandt mit den senilen Involutionsprozessen, eher haben sie Ähnlichkeit mit denen der Addisonschen Krankheit.

Fall 25. 1923 (*Jungmann*).

Anamnese: 44jähr. Bahnangestellter. Seit einem Vierteljahr Appetitlosigkeit, Mattigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, großer Durst (mehrere Liter). Seit 3 Wochen Verschwinden des Durstes und der Polyurie.

Befund: Etwas abgemagert, Harnmenge ca. 2 l. Hyperchlorämie (700 mg/%) und Hyperosmose ($\delta = -0{,}62°$) des Serums. Türkensattel verbreitert, Sattellehne stark rarefiziert und kalkarm. Achylia gastr. Röntgenologisch Pylorus-Carcinom.

Verlauf: Operation nach 4 Wochen. Es finden sich nur Verwachsungen. Tags darauf Ileus und Exitus.

Obduktion (*W. Koch*): Ileus durch postappendicitische, bei der Operation nicht gelöste Verwachsungen. Altes Empyem der Appendix. H.: Großer offenbar metastatisch entstandener Absceß, der nekrotische Massen enthält und von einem Granulationswall aus zum Teil hyalinisiertem Bindegewebe und Plasmazellen umgeben wird. Außerhalb des Abscesses sind Drüsenzellen in größerer Strecke gut erhalten. Nebennieren: Verschmälerung der Rinde, auffallend dicke Kapsel mit dickeren Septen, doch keine hochgradige Sklerose.

Epikrise: Zur hypophysären Kachexie kam es nicht wegen der Kürze der Krankheit und des Erhaltenbleibens der Drüsenzellen. Die Störung des Salz- und Wasserstoffwechsels beruht entweder auf mechanischer Einwirkung der entzündlich geschwollenen, später geschrumpften H. auf das Zwischenhirn oder auf wechselnder hormonaler Beeinflussung. Zuletzt isolierte Störung des Salzstoffwechsels.

Fall 26. 1923 [*a*) *Jungmann*; *b*) *Zondek*].

Anamnese: 28jähr. Mann. 25 Jahre: Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen nach salzhaltigen Speisen. Keine Magensalzsäure. 27 Jahre: Nach vorübergehender Besserung die gleichen Beschwerden und wassersüchtige Anschwellungen der Beine und des Gesichtes. Abnahme der Libido.

Befund: Hochgradiger allgemeiner Hydrops mit stark gedunsenem Gesicht, ödematösen Augenlidern, geringem Ascites, beträchtlichem Ödem beider Beine und Lungenödem. Trockene, dünne Haut mit blasser, graubräunlicher Farbe, beträchtlicher Haarausfall an Kopf, Schnurrbart, Genitalien. Achylia gastrica und pancreatica. Türkensattel stark abgeflacht, Sattelrücken hochgradig aufgelockert.

Isolierte Störung des Salzstoffwechsels. Hydrämie (3,9—5% Eiweiß) und Hypochlorämie (480 mg/%). R/R. 80/50 mm Hg. Früher 65, jetzt 40 kg.

Verlauf: $^1/_4$stündiger cerebraler Krampfanfall. Anfall von Tachykardie, der viele Stunden dauert. Dabei Babinski rechts +.

Obduktion (*Lubarsch*): Hochgradige Atrophie und Sklerosierung der H. (große Cysten in der P. i.), Schilddrüse und Nebenniere.

Fall 27. 1923 (*Zondek*).

Anamnese: 42jähr. Frau. 34 Jahre: Menopause. Zunehmende Abmagerung bis zur schwersten Kachexie (30 kg). Ausfallen der Zähne sowie der Scham- und Achselhaare. Altes Aussehen. Atrophie der Kiefer. Schwund des Bichatschen Fettklumpens. Wasserarmut der Haut und des Unterhautzellgewebes. R/R. 90/60 mm Hg. 50 Pulse. Kleinheit des Uterus und der Ovarien. Oligurie. Schilddrüse nicht tastbar. Grundumsatz: 89 ccm O pro Minute (3,0 pro kg, normal: 3,6), 3—4 g N pro die (0,1 g pro kg; normal 0,04) 1 l H_2O und 10 g NaCl werden retiniert. Verschleppte Harnstoffausscheidung.

Obduktion: Pluriglanduläre Insuffizienz.

Anmerkung: Zwei sehr lehrreiche Abbildungen der Frau mit 34 und 42 Jahren (Fig. 6 und 7 l. c.).

Fall 28. 1923 (*Zondek*).

Anamnese: 35jähr. Frau. Bekommt wie ihre 5 Schwestern in den 30er Jahren graues Haar, runzelige, trockene Haut. Menopause, Zahnausfall, große Körperschwäche.

Anmerkung: Abb. Fig. 8 l. c.

Obduktion: Hochgradige Atrophie und Sklerosierung der H., Ovarien und Nebenniere. Schilddrüse relativ wenig atrophisch. Kolloidgehalt mäßig vermindert, Epithelsaum normal.

Fall 29. 1923 (*Budny*).

Anamnese: Ständig zunehmende Schwäche, sekundäre Anämie mit einfacher Atrophie der inneren Organe.

Obduktion: Gumma der H.

Fall 30. 1923 (*Budny*).

Diabetes insipidus mit Kräfteverfall.

Obduktion: Gumma der H.

Fall 31. 1923 (*Ed. Müller*).

Anamnese: 59jähr. Frau. Plötzlicher Exitus unter apoplektiformen Erscheinungen.

Obduktion: Trockene, schilfernde Haut, sehr spärliches Haupthaar, Fehlen der Augenbrauen, Wimpern, Scham- und Achselhaare. Gesicht gedunsen. Reichliches Fettpolster. Schilddrüse 4 : 2 : 1 cm. H. 0,8 : 0,4 : 0,2 cm; 0,13 g.

Mikroskopischer Befund: Schilddrüse: Ganz wenige, sehr kleine Follikel, sonst lymphatisches Fett- und Bindegewebe. H.: P. a.: Nur ganz spärliche Reste mit differenzierten Zellen. P. i.: Nicht vorhanden. P. p.: Fast nur Bindegewebe mit gefüllten Capillaren.

Fall 32. 1923 (*Budde*).

Anamnese: 27jähr. Frau. 25 Jahre: Schwellung der linken Halsseite. 26 Jahre: Entfernung ohne hist. Unters. (Tuberkulöses Lymphom.). Bald darauf erneute Schwellung.

Befund: Faustgroßer, sehr derber, platter, nicht verschieblicher Tumor. Hb. 50%.

Verlauf: Bestrahlung. 9 Monate vor ihrem Tode Menopause. Operation. Mikroskopisch: Großzelliges Carcinom. Im Laufe der Krankheit zahlreiche Störungen des linken Auges (Stechen, Abducensparese, Ptose, Reflexlosigkeit Ophthamoplegie), der linken Zungenhälfte und des linken Stimmbandes. Häufiges Erbrechen, Krampfanfälle. Stauungspapille rechts. In den letzten Monaten fallen die Scham- und Achselhaare sowie die Kopfhaare aus. Die Kranke macht einen völlig greisenhaften Eindruck. Faltige Gesichtshaut, Bauchhaut stark pigmentiert.

Obduktion: H.-Tumor. Metastasen in der Lunge. Kleinheit der Bauchorgane.

Mikroskopischer Befund: Schilddrüse: Sehr klein, mit deutlichem Follikelschwund, an manchen Stellen lymph. Infiltrate. Epithelkörperchen: o. B. Tumor: Große, polygonale Zellen mit blasigem Kern, auch kleine, mit rundem Kern und wenig Protoplasma, keine Granulierung, keine Interzellularbrücken und Schichtungskugeln, keine Spur von H.

Epikrise: Der Tumor, ein Carcinom, ist nach dem ganzen makroskopischen Bild von der H. ausgegangen. Da nirgends H.-Zellen gefunden wurden, muß man die klinischen Symptome als hypophysäre Kachexie deuten.

Fall 33. 1924 (Hirsch und Berberich).

Anamnese: 57jähr. Frau. 21 Jahre: Lues, keine spezielle Behandlung. 24 Jahre: Heirat. Eine Fehlgeburt im 3. Monat. Zwischen 30 und 40 Jahre: Verlust sämtlicher Zähne. 40 Jahre: Verlust der Libido sexualis. 52 Jahre: Menopause. 53 Jahre: Verlust der Augenbrauen, Scham- und Achselhaare. Schlechte, undeutliche Sprache. Gewichtsverlust, Ohnmachten, Schwindelanfälle, Frostgefühl, Erbrechen, starker Durst. 55 Jahre: Nach einem Anfall Steifigkeit im linken Arm und Bein.

Befund: Gealterte Frau mit gutem Fettpolster. Haut trocken, glänzend, schuppend, Gesicht braun pigmentiert, Uvula fehlt. Schilddrüse nicht tastbar. R/R. 155/90. WaR. —. Pupillen etwas entrundet. Sprache dysarthrisch. Geringe Schwäche in den linksseitigen Extremitäten. Depressive Stimmungslage. Salzsäuredefizit. Grundumsatz um 17% herabgesetzt. Gewicht 61,5 kg.

Verlauf: In den $1^3/_4$ Jahren bis zum Tode wiederholte Aufnahme im Krankenhaus. Der Gesichtsausdruck wurde maskenhaft. Kniesehnenreflexe kaum auslösbar. Gewichtsabnahme um 8,5 kg. Schwere psychische Depression. Nach Behandlung mit Präphyson deutliche Besserung, vor allem psychisch. Dann aber langsames Zurückgehen bis zum Exitus.

Obduktion: Atrophie des Herzens. Schilddrüse 11 g. H. 0,6 g. Senile Ovarien.

Mikroskopischer Befund: Schilddrüse: Sehr klein, atrophische Follikel und gut färbbares Kolloid. Dazwischen teils sehr breite, teils schmälere, kern- und gefäßarme Bindegewebszüge, in dem atrophische und kolloidarme Follikel liegen. H.: P. a.: Kugelige, mit Eosin färbbare, ziemlich homogene Masse, die im Innern zahlreiche Cholesterinkristalle enthält. Darum lockeres Bindegewebe mit Rundzellen und viel Eisen. Ein kleiner Rest H.-Gewebe mit basophilen und eosinophilen und Hauptzellen. Zwiebelschalenartige, kugelige, kalkhaltige Gebilde. P. i.: Nur an einzelnen Schnitten zu erkennen. P. p.: o. B.

Epikrise: Multiple Blutdrüsensklerose. Infolge einer ausgedehnten älteren Blutung in den Vorder- und Mittell. der H. Ursache unbekannt, Beziehung zu Lues.

Fall 34[1]).

Anamnese: 52jähr. Frau. Geb. 19. 3. 72. Eltern an Arteriosklerose gestorben. 4 gesunde Geschwister. Sie ist verheiratet und hat 5 Kinder: Frühgeburt mit 7 Monaten gestorben, 2 andere Frühgeburten gestorben, 2 gesunde Kinder.

[1]) Die klinischen Daten des eigenen Falles verdanken wir der Liebenswürdigkeit von Oberarzt Dr. *Géronne* und Dr. *Heymann*.

9 Jahre: Scharlach. 11 Jahre: Pneumonie. 23 Jahre: Lues, 5 Jahre ärztlich behandelt. 27 Jahre: Eklampsie (?) (4. Kind). 32 Jahre: 5. Kind. 34 Jahre: Schwere Lungenentzündung, danach Menopause. Zwischen 40 und 50 Jahre: Zahnausfall, 4—5 auf einmal, sehr starke rheumatische Beschwerden. 50 Jahre (1. XII. 22): 3malige Ohnmacht, 8 Wochen bettlägerig. „Lungen-Magen-Darm-Blasenkatarrh". Bei jeder Aufregung Ohnmacht. Sommer 23: Patient kränkelt dauernd. September 23: Sehr anstrengende Pflege, Erkältung, Schwellung der Beine, dann des Bauches. Winter 23: Dauernde Verschlechterung. 20. III. 24: Aufnahme ins Krankenhaus.

Befund: Augen sehr kleine Pupillen, etwas entrundet, sehr geringe Lichtreaktion. Konvergenz +. Zähne oben und unten defekt. Herz und Lungen o. B. Abdomen stark aufgetrieben, Venenzeichnung, Fluktuation, Rectus-diastase. Bauchdeckenrefl. —. Milz und Leber nicht fühlbar. Leber sehr klein. Beine: Starke Ödeme. Patellarreflex: links positiv, rechts negativ. Babinski negativ. Urin: Alb. stark positiv, vereinzelte hyaline und granulierte Cylinder und Leukocyten. Blut: 3,8 Mill. Erythrocyten. Hb. 65%. F.-J. 0,86. 8900 Leukocyten. WaR. + + + +. S.-G. +. R/R. 120/80. Gewicht 80,7 kg. Das psychische Verhalten der Kranken wird als müde und apathisch geschildert.

Verlauf: Die Krankheit verlief ziemlich eintönig. Es wurde 13 mal punktiert und insgesamt 119 l Flüssigkeit im Lauf von zufällig ebenfalls 119 Krankheitstagen abgelassen. Das Punktat war steril. Das spez. Gew. steigt einmal auf 1017, sonst ist es immer unter 1012. Die Flüssigkeitszufuhr soll nicht die Norm überschritten haben. Die Harnmenge geht niemals über 600 ccm täglich hinaus und beträgt im Durchschnitt 200—300 ccm. Das Körpergewicht schwankt mit dem Ascites, sinkt aber doch langsam auf 49,4 kg. Temperatur ist normal bis auf 2 Zacken, die durch eine Bronchitis und eine Thrombophlebitis verursacht sind. Blutdruck, Blutbild (sekundäre Anämie), Urin (Cystitis) verändern sich nicht wesentlich. In den letzten Tagen des Lebens treten starke Verwirrtheitszustände auf. Sie redet irre und wird bettflüchtig. Therapeutisch wird eine Sa.-Kur eingeleitet und eine Reihe von im allgemeinen wirkungslosen Diuretika versucht. Sub finem wird 2 mal Elektroferrol intravenös injiziert zur Nachprüfung der Eppingerschen Versuche. Exitus letalis im Coma am 22. VII. 24.

Obduktion (*Prof. Herxheimer*).

Äußeres: Leiche einer älteren Frau in außerordentlich schlechtem Ernährungszustand. Die Frau ist nach Bericht 52 Jahre alt, sieht aber wesentlich älter aus. Das Gesicht ist sehr eingefallen, mit tiefen Furchen, und erhält besonders durch den stark verkürzten Unterkiefer etwas Greisenhaftes. Fast sämtliche Zähne sind ausgefallen. Es finden sich fast nur noch einige Stummel. An den beiden Unterschenkeln und vor allem an den Füßen, ferner an den Unterarmen und den Händen, besonders rechts, bestehen Ödeme. Oberhalb des Anus besteht ein über gut handtellergroßes Gebiet, in welchem die Haut vollständig verloren gegangen ist und schmutzig-eitrig verfärbte Weichteile vorliegen; auch die Grenzlinie, die nicht scharf ist, zeigt schmierigen Belag (Dekubitus). Das ganze Gebiet am Rücken ist teigig weich und läßt beim Einschneiden reichlich ödematöse Flüssigkeit austreten. Besonders fällt auf, daß in den Achselhöhlen keinerlei Haare vorhanden sind und ebensowenig an den Pubes. Auch die Augenbrauen fehlen vollständig. Die Mammae sind sehr atrophisch, ihre derben Reste ganz spärlich. Beim Einschneiden entleert sich aber aus diesen eine milchartige, fetthaltige Flüssigkeit, die bei sofortiger mikroskopischer Untersuchung Fetttropfen aufweist. Die Muskulatur ist überaus spärlich und das Fettpolster fast vollständig geschwunden. Es fällt dies beim großen Sektionsschnitt sowohl an der Bauch- wie an der Brusthaut auf, wo zwischen der Haut und den Rippen fast

gar kein Fettgewebe mehr vorhanden ist. Die spärlichen Reste sind dunkelgelb gefärbt.

Gehirn: Harte Hirnhaut unverändert. Die weichen Hirnhäute nicht besonders flüssigkeitsreich. Pacchionische Granulationen stark entwickelt. Gehirn o. B. Graue Substanz, auch im Frontalhirn, nicht verschmälert. Die Ventrikel nicht erweitert, die H. ist in ihrem Hauptteil klein, sie fällt dadurch auf, daß sie ganz besonders derb und zäh ist, auf dem Durchschnitt von gleichmäßiger, auffallend grauweißer Farbe. Ihr gegen den Stiel zu gerichteter Teil und dieser selbst zeigen keine Besonderheiten. Epiphyse makroskopisch unverändert.

Brusthöhle: Im Herzbeutel vermehrte klare, ganz hellgelbe Flüssigkeit. Die Innenfläche des Herzbeutels und die Oberfläche des Herzens sind glatt und spiegelnd. Das Herz ist überaus klein. Die Muskulatur ist keineswegs verdickt, ihre Farbe ist braun, die Höhlen sind nicht erweitert. Sämtliche Klappen sind völlig zart, ohne Auflagerungen oder Verdickungen. Der Anfangsteil der Aorta ist nach hinten ausgebuchtet und zeigt dicht oberhalb der Klappen bis in den Bogen hinein zahlreiche flache, gelbe Herde, aber keinerlei Kalkplatten. Dazwischen fallen, wenn auch nicht sehr deutlich, mehr graue, anscheinend leicht verdickte Partien auf. Der absteigende Teil der Aorta in der Brusthöhle und die Bauchaorta zeigen die Innenhaut fast völlig glatt und unverändert. Ebenso die Kranzgefäße. In beiden Pleurahöhlen jederseits etwa $^1/_3$ l klare gelbe Flüssigkeit. Die Pleurablätter sind beiderseits hinten oben leicht verwachsen. Die beiden Lungen sind im Unterlappen etwas dunkler gefärbt, leicht voluminös, und es läßt sich hier vermehrte lufthaltige Flüssigkeit ausdrücken, sonst zeigen beide Lungen keinerlei Besonderheiten. Bronchialschleimhaut leicht gerötet, Bronchiallymphknoten nicht verändert.

Halsorgane: Thymus nur als ganz spärlicher Fettkörper vorhanden. Die Schilddrüse ist gut ausgebildet und von gewöhnlicher Konfiguration. Sie ist mäßig reich an Kolloid und wiegt 30 g. Es werden 3 ziemlich große Epithelkörperchen an gewöhnlicher Stelle gefunden. Speiseröhre, Kehlkopf, Luftröhre o. B. Schleimhaut blaß, Follikel am Zungengrund nicht besonders hervortretend.

Bauchhöhle: In der Bauchhöhle 10—12 l klare gelbe Flüssigkeit. In derselben finden sich nur einzelne fädig geronnene Massen. Die Oberfläche sämtlicher Darmschlingen, welche nirgends untereinander verwachsen oder verklebt sind, und sämtlicher Organe der Bauchhöhle ist glatt und spiegelnd. Leber sehr klein, aber von gewöhnlicher Konfiguration. Die Kapsel ist völlig glatt, nirgends verdickt, keine Narben. Auf dem Durchschnitt ziemlich deutliche Zeichnung, es herrscht eine im ganzen gleichmäßige braunrote Farbe vor. Keinerlei Herderkrankung. Die Leber wiegt etwa 900 g. Gallenwege frei durchgängig. In der Gallenblase reichlich dicke dunkelgelbbraune Galle, keine Steine. Die Vena cava inferior und insbesondere die Pfortader und ihre großen Äste werden in situ aufgeschnitten. Sie sind von gewöhnlicher Weite und frei durchgängig. In den Venae femorales keine Pfröpfe. Milz wenig gerunzelte Oberfläche, etwa gewöhnliche Größe, auf dem Durchschnitt blutreich, prall, aber nicht zäh-derb. Pankreas klein und schmal, es wiegt nur 40 g, ist aber nicht besonders derb. Magen ist sehr klein und eng. Schleimhaut unverändert, keine Geschwüre o. dgl. Der Darm zeigt ödematöse Schwellung von außen, aber auch hier ist die Schleimhaut völlig unverändert. Die Lymphknoten der Bauchhöhle sind nicht geschwollen. Nebenniere klein und vollständig erweicht, soweit sich dies noch beurteilen läßt von mittlerem Lipoidreichtum. Beide Nieren mit leicht abziehbarer Kapsel, auf der Oberfläche glatt, keine Blutungen. Auf dem Durchschnitt wenig deutliche Zeichnung, mehr gleichmäßige graurötliche Farbe. Rinde nicht auffallend verschmälert, auf keinen Fall verbreitert. Die Nieren fallen im ganzen durch Kleinheit auf,

jede von beiden wiegt 100 g. Nierenbecken und Ureteren o. B. Der Uterus ist klein, Cavum gut erhalten, ziemlich weit, Schleimhaut gerötet. Beide Ovarien nur etwa 1,5 cm groß, geschrumpft, derb, von gleichmäßig weißer Farbe. Tuben o. B.

Pathologisch-anatomische Diagnose: Hypophysäre Kachexie. Hochgradigster allgemeiner Marasmus, verkleinerte sklerotische Hypophyse. Allgemeine Atrophie der inneren Organe, insbesondere von Herz, Leber, Nieren, Nebennieren. Postmortale Erweichung der Nebennieren. Stauung der atrophischen Milz. Hochgradiger Ascites. Transsudation in Pleurahöhlen und Herzbeutel.

Mikroskopischer Befund: Herz: Geringe diffuse Bindegewebsvermehrung und sehr viel Lipochrom. Lunge: Bronchopneumonie. Aorta: Die Intima ist stark verdickt, in der Media Rundzelleninfiltrate, Zerstörung der elastischen Fasern durch Bindegewebswucherung, Narben, zahlreiche Herde in der Adventitia. Leber: Geringe Verfettung, Lipochrom. Sklerose der Arteriolen. Im periportalen Bindegewebe sowohl an der Oberfläche als auch weiter in der Tiefe zahlreiche Infiltrate, die aus Rundzellen und Leukocyten (Oxydasereaktion) bestehen. Keine Plasmazellen. Das Bindegewebe ist an diesen Stellen etwas vermehrt. Keine Wucherung der Gitterfasern (Bielschowsky-Imprägnation). Kein Eisen im reticolo-endothelialen System. Milz: Außerordentlich blutreich, sehr viel Eisen in den Uferzellen. Auf der Kapsel geringe Fibrinauflagerung. Niere: Atrophie der Harnkanälchen. Bindegewebsvermehrung wie bei alten Leuten, sehr geringe Sklerose der Arteriolen. Uterus: Vermehrtes Bindegewebe, in der Muscularis verklumpte elastische Fasern. Schleimhaut atrophisch. Ovarien: Rinde sehr stark fibrös, hie und da Reste von Keimepithelinseln, im Mark Corpora albicantia. Gefäße sklerotisch und verfettet. Mammae: In kernarmem Bindegewebe liegen atrophische Drüseninseln, deren Epithelien zahlreiche, nicht doppelbrechende Fettkugeln aufweisen. Das zum Teil erweiterte Lumen ist mit Fett angefüllt. Teilweise sieht man fetthaltige Zellen im benachbarten Bindegewebe liegen. Zahlreiche Rundzellenherde. Um die Milchgänge Zunahme der elastischen Fasern. Gehirn (Rinde und Stammganglien an verschiedenen Stellen): Keine Verfettung. Keine Ganglienzellendegeneration. Keine Gliawucherung. Kein Eisen. Rückenmark (Cervical-, Thorakal-, Lumbalsegment): o. B. Schilddrüse: Kleine Follikel mit blassem vacuoligem Kolloid, von platten Zellen ausgekleidet. Bindegewebe kaum vermehrt, vereinzelte Lymphocytenhaufen. Epithelkörperchen (3): Interzelluläres Fett sehr gering, intrazelluläres von normaler Menge. Sonst o. B. Epiphyse: o. B.

Hypophyse: Die H. wurde halbiert, in Formol fixiert und eine Hälfte in Celloidin eingebettet. Das eingebettete Stück wurde in Stufenschnitte zerlegt. Das Infundibulum und die P. p. zeigen keine Veränderung. Die P. i. ist in den Prozeß, der den Vorderlappen befallen hat, einbezogen. Die Kapsel der H. ist stark verdickt und besteht aus kernarmem Bindegewebe. Von ihr aus zieht ins Innere ein Gerüst von Bindegewebsbalken, das zahlreiche Inseln von Drüsenzellen gleichsam einmauert. Die Dicke der Balken entspricht ungefähr dem Durchmesser der Zellinseln. An einzelnen Stellen werden die Balken allmählich dünner und unterscheiden sich nur noch wenig vom normalen Interstitium. Die Parenchymzellen selbst sind klein und atrophisch. Im van Gieson-Präparat können hauptsächlich zwei Arten von Zellen unterschieden werden, solche mit kleinem, rundem, gut färbbarem, chromatinreichem Kern und gelblichem Protoplasma und andere mit größerem, nicht vollkommen rundem, ziemlich blassem Kern, mit bröckeligem Chromatin und nicht erkennbaren Zellgrenzen. Färbungen mit Eosin zeigen das eosinophile Protoplasma an. Auch basophile Zellen sind zu erkennen, wenn auch anscheinend viel spärlicher.

Die Nebennieren waren vollkommen erweicht, das Pankreas ist versehentlich nicht aufgehoben worden.

Epikrise: Die klinischen Symptome und die pathologisch-anatomischen Befunde ergeben das vollkommene Bild einer hypophysären Kachexie. Eine eindeutige Ursache für die Erkrankung der H. anzugeben, ist kaum möglich. Aus dem vorliegenden histologischen Bild weitgehende Schlüsse zu ziehen, geht nicht an. Wohl könnte sich einmal eine Hypophysitis interstitialis luica im Sinne *Jaffés* abgespielt haben, aber zu beweisen ist das nicht. Ebenso gut kann auch eine primäre Atrophie vorliegen, die im Anschluß an eine schwere Lungenentzündung sich entwickelt hat, nachdem eine zweifellos komplizierte Geburt schon vorher die H. in Mitleidenschaft gezogen hatte. Diese verschiedenen Faktoren gegeneinander abzuwägen, ist nachträglich sehr schwer. Die Krankheit entwickelt sich sehr langsam und schleppt sich jahrelang hin. Der ganze Verlauf ist aber recht typisch. Nur der im letzten Jahre sich einstellende Ascites mit den Beinödemen macht der Deutung größere Schwierigkeiten. Ödeme sind ja bei der ausgeprägten Kachexie nichts Ungewöhnliches und öfters beschrieben. Wie soll man sich aber den Ascites erklären? Eine entzündliche Genese ist von vornherein abzulehnen. Eine Stauung, die durch grobmechanische Verlegung der großen Blutwege hervorgerufen ist, läßt die sehr genaue Prüfung der Pfortader und der Hohlvene bei der Sektion ausschließen. Für eine Leberzirrhose, an die man klinischerseits dachte, fehlt jede anatomische Grundlage. Auch zum Bilde einer Herzinsuffizienz will manches nicht passen. Es bleibt die Möglichkeit einer Stoffwechselstörung. Ob vielleicht eines der vielen Stoffwechselzentren am Boden des 4. Ventrikels in der Nachbarschaft der erkrankten H. gestört und so die Ausscheidungsfähigkeit der Niere geschädigt wurde? Diesbezügliche klinische Untersuchungen liegen leider nicht vor.

Mikroskopisch wurden noch folgende Besonderheiten festgestellt: Aortitis luica, als einziger sicherer körperlicher Ausdruck der Lues, Arteriolosklerose der Leber und Niere. Vollkommene Atrophie des Genitalapparates. Die fetthaltigen Zellen der Mamma sind nach *Kudji* ebenso wie die Rundzellenherde Ausdruck von Zerfalls- und Zersetzungsprozessen, wie sie besonders bei Mastitis chronica cystica öfters beobachtet werden. Auffallend ist die reichliche milchige Flüssigkeit, die sich aus den Mammae bei der Sektion entleerte. Bei den Epithelkörperchen entsprach das interzelluläre Fett dem Ernährungszustande, das intrazelluläre dem Alter. Das Kolloid der Schilddrüse war vakuolig, nach *König* ein regelmäßiger Befund bei Ödemen; die Lymphocytenhaufen sind, wie Simmonds nachwies, in diesem Alter nicht pathologisch. Gehirn und Rückenmark waren nicht verändert, insbesondere konnte nichts den Befunden *A. Jakobs* Ähnliches gefunden werden. Da man klinisch progressive Paralyse erwogen hatte, wurde nach *Spatz* auf Eisen längs der Gefäße untersucht, aber nichts nachgewiesen.

Die ältesten Fälle von hypophysärer Kachexie sind höchst unsicherer Natur. Ist die Kachexie das einzige Zeichen aus der Fülle der pluriglandulären Symptome, so ist eine Entscheidung, ob sie wirklich hypophyseogen ist, nicht zu fällen. Ich kann mich deshalb nicht entschließen, die zahlreichen, von *Beschke* und *Cohn* angeführten Fälle mit Sicherheit hier einzugliedern. Auch der älteste Fall, der *Rudolf Virchows*, bei dem ein Hypophysengummi und Kachexie erwähnt wird, gehört nicht hierher. Die auffallenden Veränderungen, die dem Krankheitsbilde eignen, wären dem scharfen Auge dieses Mannes, der die Kranke auch klinisch behandelte, nicht entgangen. Der erste brauchbare, sehr sorgfältig beschriebene Fall stammt von *Ponfick*. Wenn auch

seine Deutung abzulehnen ist, so sind doch seine Beobachtungen sehr gut verwertbar, ein Beweis für den inneren Wert der phänomenologischen Methode. Der Anstoß für die ganze Frage geht dann von der französischen Klinik aus, die allerdings die pathologische Anatomie sehr vernachlässigt und sich mit elegant beschriebenen Krankheitsbildern begnügt. So berichtet *Sourdel* von 65 Fällen nur 10 ausführliche Sektionen, von denen 3 für uns in Betracht kommen. Die Beobachtung 8, S. 86, und 295 von *Sourdel* weist einen zu geringfügigen Hypophysenbefund auf, um ausführlich erwähnt zu werden. Es kommt dann der von brasilianischen Forschern bearbeitete Fall hinzu, während der von *Bianchi*, der im Referat erst brauchbar erschien, sich bei der Lektüre im Original als nicht hierher gehörig erwies. Die erste große Zusammenstellung des Bekannten stammt von *Falta*. Bei ihm findet sich eine zur hypophysären Kachexie passende Beschreibung etwas gezwungen bei der Fröhlichschen Krankheit untergebracht. *Falta* hat den klinischen Begriff der pluriglandulären Insuffizienz durch den pathologisch-anatomischen der multiplen Blutdrüsensklerose ersetzt. An dem Wort Sklerose kann man mit einigem Recht Kritik üben, wie es z. B. *Lindemann* tut. Ausschlaggebend ist nämlich die Parenchymveränderung, ganz gleich ob eine Sklerose vorhanden ist, sei diese nun primär oder sekundär entstanden. Auf jeden Fall aber liegt von jetzt ab der Schwerpunkt auf der pathologischen Anatomie.

Im Jahre 1914 beschreibt *Simmonds* seinen ersten Fall von hypophysärer Kachexie, und auf dem Pathologentag in München kann *Maresch* einen genau untersuchten Fall der gleichen Art mitteilen. Damit ist die grundsätzliche Abtrennung des neuen Krankheitsbildes vollzogen. 1916 folgen zwei weitere Beobachtungen von *Simmonds*, von denen ich die zweite hier ausschalten möchte, weil sie ein 9jähriges Mädchen betraf, Hypophysenstörungen im Kindesalter aber ganz anders verlaufen und hier nicht berücksichtigt sind. In der Mitteilung *Schlagenhaufers* ist der Begriff der hypophysären Kachexie zu eng genommen und entspricht nicht der erweiterten Fassung von *Simmonds*. Die Abmagerung in diesem Fall könnte auch eine Folge der Mesenterialtbc. (Tabes mesaraica) sein. Auch bei der Beobachtung von *Fahr* fehlen Angaben über endokrine Symptome, aber die Anamnese ist so charakteristisch, daß die Diagnose kaum anfechtbar ist. Diese ersten Fälle stammen fast durchweg aus Hamburg, wohl weil die Kenntnis der Erkrankung hier am weitesten fortgeschritten war. Hier wurde auch zum erstenmal innerhalb des Lebens vermutungsweise die Diagnose gestellt. (*Saenger*, Fall 13, zit. nach *Leschke*.) Es häufen sich jetzt auch die rein klinischen, mit Organpräparaten behandelten, ja sogar gebesserten Fälle, so von *Reye*, *Feit*, *Frisch*, *Wittgenstein* und *Kroner*. Aber immer noch sind die Meinungsverschiedenheiten groß

genug, wie ein Vergleich der beiden Epikrisen zu Fall 15 lehrt. Durch die Überlagerung dreier Krankheiten, Carcinom, Lues und endokrine Störung, wird die Entscheidung in der Tat schwer. Soll die Kachexie carcinogen (toxisch oder mechanisch) oder hypophysär sein? Eine typische Dystrophia adiposo-genitalis, die *Jaffé* annimmt, kann, nach der strikten Ablehnung des Klinikers *Hirsch* zu urteilen, nicht vorgelegen haben. Auch ist die angeführte Pathogenese der Adipositas hypogenitalis nicht überall anerkannt. Bleibt hier die Deutung zweifelhaft, so muß in der Beobachtung 15a die Diagnose mit ziemlicher Sicherheit abgelehnt werden. Die klinischen Erscheinungen lassen sich weit zwangloser als „Meningismus" deuten, die Hypophyse scheint unverändert gewesen zu sein. Im Jahre 1922 hat dann *Lichtwitz*, der selbst einige klinische Fälle mitteilen konnte, auf dem Kongreß für innere Medizin in Wiesbaden den Vorschlag gemacht, die hypophysäre Kachexie *Simmonds*sche Krankheit zu nennen. Er verbindet aber mit der einfachen Umbenennung auch eine Begriffsverschiebung, was auf dem schwanken Boden der inneren Sekretion sicher gefährlich ist. Wenigstens halte ich den Versuch, aus dem Krankheitsbilde die Kachexie als führendes Symptom zu streichen, für recht bedenklich. Was für die Addisonsche Krankheit die Pigmentierung, was für das Myxödem die Hautbeschaffenheit ist, muß für die *Simmonds*sche Krankheit die Kachexie sein. Die Fälle 10, 20—22, 27—31 sind nur der Vollständigkeit halber aufgenommen.

Die Krankheit bevorzugt kein Lebensalter, nur tritt sie bei jüngeren erwachsenen Individuen stärker in Erscheinung. Frauen erkranken etwas häufiger, und zwar meist im Anschluß an eine Geburt; *Simmonds* sucht den Grund in den Embolien des Wochenbettes, *Maresch*, wohl als erster, in der Erschöpfung einer labilen Hypophyse durch die Schwangerschaft. Die letzte Auffassung tritt, dem Wandel der medizinischen Denkart vom Mechanischen zum Funktionellen gemäß, in den Arbeiten der letzten Jahre mehr in den Vordergrund. Eine konstitutionelle Disposition, eine familiäre Anlage wird hin und wieder angetroffen und vor allem von *Wiesel* betont, ohne daß man allzuviel damit anfangen könnte. Die Stoffwechselstörung beherrscht entschieden das Krankheitsbild. Welcher Art diese ist, haben die Untersuchungen *Rahel Plauts* näher beleuchtet. Bei Dystrophia a.-g. ist nämlich die spezifisch-dynamische Wirkung herabgesetzt, während sie bei der hypophysären Kachexie normal ist. Dagegen ist der Grundumsatz beinahe regelmäßig vermindert. Die Eiweißausscheidung ist erhöht. *Jungmann* hat 2 Fälle von isolierter Störung des Salzstoffwechsels entgegengesetzter Art beobachtet; temporäre Störungen des Wasserhaushaltes sind öfters zu finden. Im allgemeinen aber hängt der Salz- und Wasserstoffwechsel wohl mehr mit dem Infundibulum und dem Zwi-

schenhirn als mit der Hypophyse zusammen. Die Körpertemperatur, die Pulszahl und der Blutdruck halten sich an der unteren Grenze. Dazu besteht eine hochgradige Muskelschwäche und manchmal auffallendes Frostgefühl. Die klinischen Zeichen, die unmittelbar auf eine Störung der Hypophyse hinweisen, sind spärlich. Auch das Röntgenbild des Türkensattels kann nur bei Vergrößerungen oder groben Dichteveränderungen helfen; diese kommen naturgemäß selten in Betracht. Eine funktionelle Prüfung, wie sie für manche andere Organe geläufig ist, gibt es noch nicht. Die Prüfung der methylierenden Fähigkeit der Schilddrüse, wie sie *Stuber* ausgeführt hat, gibt vielleicht einen Fingerzeig, wie die Funktionen der Hypophyse enträtselt werden könnten. Von den übrigen endokrinen Drüsen sind die Keimdrüsen ganz regelmäßig in Mitleidenschaft gezogen, häufig als erstes Zeichen einer Erkrankung. Beim Manne stellt sich Impotenz ein, bei der Frau Menopause und meist auch Sterilität. Die Schilddrüse wird beinahe durchweg als atrophisch und (wohl deshalb) als sklerotisch angegeben. Ob sie deshalb aber weniger funktioniert, ist kaum anzunehmen. Ein Mensch von 40 kg bedarf nicht derselben Schilddrüse wie einer von 80 kg. Das Gleiche gilt von den übrigen endokrinen Drüsen. Ebenso sind auch die großen Körperorgane häufig atrophisch und klein: „Splanchnomikrie" mit dem Ausdruck von *Simmonds*. Das Blut weist fast regelmäßig das Bild einer sekundären Anämie auf. Auch mehr oder weniger starke Eosinophilie wird angegeben. Mannigfaltige Veränderungen findet man an der Haut. Am häufigsten wird Trockenheit und Schuppung bemerkt. Während dies mehr den Gedanken an eine myxödematöse Veränderung nahelegt, werden auch sklerodermatische Formen beschrieben. Es ist hier an die Degeneratio genito-sclerodermica *von Noordens* zu erinnern, die er bei jungen Mädchen findet und mit folgenden Stichworten umreißt: Akute Infektionskrankheit, Menopause, gealtertes Aussehen, starke Abmagerung, atrophisches Genitale, Diarrhöe, Seborrhöe, Sklerodermie. Man sieht, die Simmondssche Krankheit in Duodezformat. Auch *Curschmann* ist die Sklerodermie in einer symmetrischen diffusen Form bei pluriglandulären Störungen bekannt. Immer finden sich regressive Veränderungen der epidermoidalen Anhangsgebilde. Die Kopfhaare werden schütter, Augenbrauen, Wimpern, Schnurrbart und Bart lichten sich, Scham-, Achsel- und Lanugohaare gehen aus. Die Nägel zeigen häufig trophische Störungen, und die Zähne verlieren die Kronen und fallen aus. Von Magen-Darmsymptomen finden sich Anorexie, Erbrechen, Achylia gastrica und Diarrhöen. Ganz unregelmäßig sind die nervösen Erscheinungen, vor allem die Reflexstörungen. Etwas besser lassen sich für die Diagnostik die Krampfanfälle verwerten, die in ihrem Verlauf ihrer Häufigkeit, ihrer Dauer nach zwar auch noch recht launenhaft sind. Die Ver-

änderungen des Seelenlebens haben wohl die größte Variationsbreite, da hier der Krankheitsboden, der Charakter, jedesmal verschieden ist. So gibt es denn eine lange Reihe von äußerster Stumpfheit bis zu den schlimmsten Erregungszuständen. Veränderungen im Sinne der Dementia senilis sind nicht festzustellen. Zu berücksichtigen ist, daß jedes chronische Leiden die Persönlichkeit des Kranken verändert.

Die Krankheit verläuft in verschiedenem Tempo. Je schneller es geht, desto spärlicher sind die Symptome. Man kann danach vielleicht 3 Formen grob auseinanderhalten: einmal die geschilderte, dann die zahlreichen schwer zu beurteilenden Formen, bei denen nur eine Kachexie vorhanden ist und schließlich die, bei denen es nur zu einem „Hypophysen-Symptom" kommt: Krämpfe und Koma. Der Tod erfolgt auch bei den beiden ersten Formen im allgemeinen auf diese Art, wenn nicht eine zufällige Erkrankung das Leiden vorzeitig beendet.

Die pathologische Anatomie stellt immer eine Zerstörung in der Hypophyse fest, sei es eine Blutung, eine Embolie, eine Eiterung, eine spezifische Entzündung, eine Cyste oder einen Tumor, der die Funktion der Hypophyse beeinträchtigt. Der Schluß ist dann meist ein bindegewebig verändertes Organ. Immer ist der Hypophysenvorderlappen befallen. Unmöglich aber ist es, irgendeine der 3 Zellformen besonders zu beschuldigen. Quantitative Behauptungen aus mikroskopischen Schnitten sind auch nur in ausgeprägten Fällen zu verwerten.

Wer die ungemein verwickelte Entwicklungsgeschichte des Organs aus zwei ektodermalen und zwei entodermalen Buchten, wozu noch der Gehirnteil kommt, berücksichtigt, wird leicht begreifen, daß es sich hier bei der Verquickung von fünf, historisch vielleicht einmal geschiedenen Systemen funktionell um besonders komplizierte Verhältnisse handelt. Wenn auch hier nur der Vorderlappen in Frage kommt, wird die Lage der Dinge nicht wesentlich einfacher. Über die Pathogenese sind denn auch nicht viele Tatsachen zu berichten. Es sind die bekannten Experimente *Cushings*, der bei Hunden durch Exstirpation der Hypophyse eine zum Tode führende Kachexie erzeugen konnte. Andererseits findet *Aschner* bei Exstirpationsversuchen der Dystrophia a.-g. ähnliche Störungen. Diese Resultate liegen vielleicht nicht so weit auseinander, als es zuerst erscheinen mag. Hat man doch für eine andere inkretorische Drüse ganz ähnliche Verhältnisse gefunden. *Tandler* und *Groß* fanden nämlich nach Zerstörung der Keimdrüsen zwei verschiedene Reaktionsformen: den Hochwuchs und den Fettwuchs. Etwas Analoges dürfte auch für die Hypophyse vorstellbar sein.

Daß Genitale und Hypophyse gekoppelte Systeme sind, ist sicher: Kastrationshypophyse und Schwangerschaftshypophyse. Aber wie diese Koppelung arbeitet, ist nicht bekannt. *Berblinger* hat versucht, in das Chaos der sich widersprechenden Tatsachen etwas Ordnung zu bringen.

Zur Erklärung der vielen übrigen Symptome ist mit Hilfe einer geschickten Auslese der Tatsachen schon manches geschrieben worden, ohne jedoch wirklich überzeugen zu können. So hat man für den Haarausfall schon so ziemlich jede inkretorische Drüse verantwortlich gemacht, ganz zu schweigen von den schwierigeren Symptomen, wie z. B. der Hautveränderung.

Relativ gut unterrichtet sind wir über die Genese zweiter Ordnung, die die Hypophyse selber betrifft. Im Vordergrund stehen hier die Zirkulationsstörungen. Abgesehen von einer traumatischen Blutung (Fall 22) sind es meistens Embolien. Die erste größere Arbeit über embolische Prozesse in der Hypophyse ist auffallend spät erschienen. Erst im Jahre 1914 beschreibt *Simmonds* 11 Fälle, nachdem vorher *Benda* und *Ponfick* gelegentlich je einen Fall erwähnt hatten und *Glinski* in polnischer Sprache 3 Beobachtungen veröffentlicht hat. *Schmorl* kann die Befunde von *Simmonds* auf dem Pathologentag in München bestätigen, nachdem dort auch noch *Merkel* einen Fall mitgeteilt hatte. Auch *Berblinger* berichtet von einer fast totalen anämischen Nekrose des Vorderlappens bei einer Eklamptischen und einer hämorrhagischen Infarzierung des Vorderlappens infolge eines Thrombus des Sinus circularis. *Fraenkels* Untersuchungen über das Verhalten der Hypophyse bei septischen Prozessen hatten jedoch „bisher zu bemerkenswerten Befunden" nicht geführt. Um so wichtiger ist 8 Jahre später die Feststellung *A. Plauts* aus demselben Institut, daß von 35 Sepsisfällen 18 metastatische Hypophysenerkrankungen hatten; darunter waren 12 Puerperalfälle, von denen 7 einen positiven Befund hatten. Übrigens müssen diese Dinge nach einem Zitate *Plauts* schon *Rokitansky* bekannt gewesen sein, sind dann aber wieder in Vergessenheit geraten. Von allen diesen Fällen hatte keiner klinisch hypophysäre Symptome gezeigt. Pathologisch-anatomisch handelt es sich meist um Bakterienverschleppung, selten um blande Embolien. Die sekundären Veränderungen im Vorderlappen sind teils anämische Infarkte, teils Hämorrhagien, teils Abscesse. Wenn *Simmonds* als erster Autor diese Embolien in den Vordergrund der Ursachenlehre gestellt hat, so haben die neueren Untersuchungen diese Ansicht glänzend bestätigt. Auch die zahlreichen Infektionskrankheiten in der Vorgeschichte der zusammengestellten Fälle mögen solche Embolien verursacht haben. Sehr interessant, aber leider noch ganz vereinzelt ist die Beobachtung von *Fahr*, der bei einer Sepsis eine diffuse Hypophysitis fand und sie gerade wegen ihrer Seltenheit im Gegensatz zu den Embolien für die Ursache der *Simmonds*schen Krankheit hält.

Während die Lues connatalis die Hypophyse häufiger befällt (*Simmonds*, *Schmorl*, *Peter Schmitt*), so ist die uns hier allein interessierende Lues acquisita ziemlich selten. Pathologisch-anatomisch muß man nach

Jaffé 2 Formen unterscheiden, die diffuse interstitielle Entzündung und das Gummi. *Erich Cohn* hat sehr sorgfältig 21 Fälle von Hypophysengummi zusammengestellt, von denen jedoch nur der Fall Schaefer (14) das ausgeprägte Krankheitsbild zeigt. Die beiden Fälle von *Budny* (29/30) erscheinen mir sehr unsicher. Bemerkenswert ist noch der sonderbare Fall von *Simmonds*, der ein Gummi bei einem 78jährigen Mann nach 3 Monate alter Infektion beschrieb. Die hier vorhandene Kachexie ist wohl schwerlich hypophysär. Die andere Form der Hypophysenlues ist ebenfalls nicht häufig, und der Befund wird oft nur in Ermangelung eines Besseren auf Syphilis zurückgeführt. In ganz lockerem Zusammenhang mit Lues stehen die Fälle 19 und 33. Auch die Tuberkulose ist in der Hypophyse verhältnismäßig selten, so daß man früher sogar an eine Organimmunität glaubte. Aber genauere Untersuchungen von *Simmonds* und *Schmorl* (Pathologentag 1914) zeigen, daß sowohl fortgeleitet wie hämatogen die Hypophyse gar nicht so selten erkrankt. Viel schwerer zu beurteilen sind die seltenen Fälle von isolierter Tuberkulose, von der man eine akute und eine chronische Form unterscheidet. Die drei oder vier chronischen Fälle, bei denen die Hypophyse als ältester Herd angesprochen wird, sind allerdings wenig überzeugend. Von den akuten Fällen ist der von *Froboese* beschriebene sehr lehrreich. Es lag eine restlose Zerstörung der Hypophyse vor, ohne daß pluriglanduläre Symptome erwähnt werden. Der Tod erfolgte, nachdem die Patientin $^1/_2$ Jahr gekränkelt hatte, nach 4tägigen Bewußtseinsstörungen im Koma. *Froboese* erwähnt noch 7 weitere Fälle, die unter ganz ähnlichen Umständen zugrunde gegangen seien. Es liegt wohl hier eine hypophyseoprive Störung schnellstens Tempos vor, aber auch die echte hypophysäre Kachexie wird, wie einige unserer Fälle zeigen, durch Tuberkulose hervorgerufen.

Cysten werden nicht weniger als 4 mal erwähnt. Sie entstehen teils aus eingeschmolzenen Abscessen, teils beruhen sie auf Wachstumsstörungen. Zu den echten Geschwülsten gehören nur 2 Beobachtungen, von denen das basophile Adenom von *Simmonds* insofern zu kühnen Spekulationen Anlaß geben könnte, als die acidophilen Geschwülste nach *B. Fischer* die Ursache der Akromegalie sind. Das Carcinom *Buddes* kommt einer Hypophysenzerstörung gleich.

Therapeutisch wurden sowohl durch Bekämpfung des zugrundeliegenden Leidens wie auch durch Ersatztherapie gute Erfolge gesehen. Allzu großer Optimismus scheint aber den Organpräparaten gegenüber zunächst nicht am Platze, zumal da ihre Herstellung sehr anfechtbar ist.

Ob es schon möglich ist, klinisch die hypophysäre Kachexie mit Sicherheit von der pluriglandulären Insuffizienz abzugrenzen, glaube ich nicht. Pathologisch-anatomisch ist sie jedenfalls eine Einheit. Auch die Unterscheidung von anderen endokrinen Störungen kann sehr

schwierig sein. Immerhin ist die unaufhaltsame Kachexie ein leidlich charakteristisches Symptom. Ist dieses nicht ausgeprägt oder durch näherliegende Gründe (Hunger: *Saxl* und *Edelmann*, Tuberkulose: *Schlagenhaufer*) zu erklären, bleibt nichts übrig, als den Fall in der großen Gruppe der pluriglandulären Insuffizienz unterzubringen. Aus diesem „Topf", wie *Brugsch* es nennt, *Simmonds* folgend, eine Einheit herauszuheben, wurde in dieser Arbeit versucht.

Noch eine Schlußbemerkung. Von einigen ist die Krankheit „Senium praecox" genannt worden. Dagegen ist mancherlei einzuwenden. Auch der Morbus Addisonii kann nach *Wiesel* das Alter vortäuschen, und *Rössle* schreibt: „Die senile Kachexie ist im großen und ganzen identisch mit den anderen Kachexien", so daß dem führenden Symptom keine Sonderstellung, die durch die Betonung des Alters gegeben wäre, eingeräumt werden kann. Aber nicht nur deshalb sollte man mit der Bezeichnung vorsichtig sein. Ehe man von Senium praecox sprechen darf, müßte man eigentlich die Ursache des normalen Senium kennen. Sieht man die auf diese Frage gegebenen Antworten durch, so findet man, daß sie logisch auf dem Niveau Onkel Bräsigs stehen: „Die Armut kommt von der Poverté." Eine einwandfreie Antwort setzt allerdings die Lösung mancher Vorfragen voraus, vor allem die Erkenntnis vom Wesen der Befruchtung. So sind es, wie *Friedrich v. Müller* sagt, „gerade die einfachsten und elementarsten Fragen des Lebens", denen „der Gelehrte immer noch ebenso verständnislos gegenübersteht als wie das Kind."

Literaturangaben für die Fälle.

1) *Ponfick, E.*, Zeitschr. f. klin. Med. **38**, 1. 1899. — 2a) *Claude* und *Gougerot*, Cpt. rend. de la soc. de biol. **63**, 2. Hälfte, S. 785. 1907. — 2b) *Claude* und *Gougerot*, Journ. de physiol. et de pathol. gén. **10**, 469. 1908. — 3) *Sainton* und *Rathéry*, Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **25**, 647. 1908; zit. nach *M. Sourdel*, Beobachtung **34**, 169 u. 270. — 4) *Gougerot* und *Gy*, Nouvelle Iconographie de la Salpêtrière **24**, 449. 1911. — 5) *Austregésilo, W., Mario Pinheiro, Edouardo Marques*, L'encéphale **8**, 1. Hälfte, S. 150. 1913. — 6) *Falta, W.*, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913, S. 256, Beobachtung XLV. — 7) *Simmonds*, Dtsch. med. Wochenschr. 1914, S. 322. — 8) *Maresch*, Verhandl. d. D. Path. Ges. München 1914, S. 212. — 9) *Simmonds, M.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 190. — 9a) *Simmonds, M.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 190. — 9b) *Schlagenhaufer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **222**, 249. 1916. — 10) *Fraenkel, Eugen*, Dtsch. med. Wochenschr. 1916, S. 1369. — 11) *Fahr, Th.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 206. — 12a) *Bostroem, A.*, Med. Klinik 1918, S. 690. — 12b) *Simmonds, M.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 852. — 13) *Simmonds, M.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 852. — 14) *Schaefer, Hans*, Inaug.-Diss. Jena 1919. — 15α) *Hirsch, S.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, 323. 1920. — 15β) *Jaffé, R.*, Frankf. Ztschr. f. Path. **27**, 327. 1922. — 15a) *Jaffé, R.*, Frankf. Ztschr. f. Path. **27**, 327. 1922. — 16a) *Hochstetter*, Med. Klinik 1922, S. 661. — 16b) *Veit, B.*, Frankf. Ztschr. f. Path. **28**, 1. 1922. — 17) *Keilmann, Kl.*, Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat. **33**, 113. 1922. — 18) *Knoll, W.*, Wiener Arch. f. inn. Med. **4**, 555. 1922. — 19) *Lindemann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, 11. 1922. — 20) *v. Monakow, P.*, Verhandl.

d. D. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 1922, S. 355. — 21) *Pribram, B. O.*, Verhandl. d. D. Ges. f. inn. Med. Wiesbaden 1922, S. 361. — 22) *Reinhardt, A.*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 2309. — 23) *Jakob, A.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **246**, 181. 1923. — 24) *Jakob, A.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **246**, 181. 1923. — 25) *Jungmann, Paul*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 18. — 26a) *Jungmann, Paul*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1546. — 26b) *Zondek, Herrmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 339. — 27a) *Zondek, Herrmann*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1385. — 27b) *Zondek, Herrmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 339. 28) *Zondek, Herrmann*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 339. — 29) *Budny, K.*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 902. — 30) *Budny, K.*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 902. — 31) *Müller, Eduard*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 1576. — 32) *Budde, M.*, Frankf. Ztschr. f. Path. **25**, 16. 1924. — 33) *Hirsch, S.* u. *J. Berberich*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 483.

Angaben über die übrige benutzte Literatur.

Berblinger, Verhandl. d. D. Path. Ges. München 1914, S. 235. Diskussionsbem.; D. genitale Dystrophie in ihren Beziehungen zu Störungen der Hypophysenfunktion, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **228**, 151. 1920. — *Bianchi*, Pathologica **6**, 74. 1914. — *Biedl*, Physiologie und Path. der Hypophyse, München 1922. — *Brugsch*, Spezielle Path. und Ther. innerer Krankheiten (Kraus-Brugsch) **1**, 1009. — *Cohn, Erich*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, 452. 1923. — *Curschmann, Hans*, Med. Klinik 1921, S. 1223. — *Descartes*, Über d. Leidenschaften d. Seele, Phil. Bibl. **29**, 17. — *Edelmann und Saxl*, Wiener Arch. f. inn. Med. **3**, 227. 1921. — *Eppinger und Stöhr*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1543. — *Fahr*, Über akute Hypophysitis, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, 481. 1923. — *Falta*, D. Erkrankungen d. Blutdrüsen, Berlin 1913. — *Feit*, Med. Klinik 1920, S. 421. — *Fraenkel, Eugen*, Verhandl. d. D. path. Ges. München 1914, S. 235. — *Frisch*, Med. Klinik 1921, S. 1021. — *Froboese*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**, 145. 1918. — *Glinski*, Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 473 (Referat). — *König*, Zeitschr. f. Laryngologie **13**, Heft 1. 1924. — *Kudji*, Pathologie der Brustdrüse, Stuttgart 1921. — *Leschke*, Zeitschr. f. klin. Med. **87**, 201. 1919. — *Lichtwitz*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 1877. — *Merkel, Herrmann*, Verhandl. d. D. Path. Ges. München 1914, S. 193. — *v. Müller, Friedrich*, Über d. Altern, Volkmanns Samml. klin. Vorträge, Inn. Med. **13**, 553. — *v. Noorden*, Med. Klinik 1910, S. 1. — *Plaut, Alfred*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**, 165. 1922. — *Plaut, Rahel*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1413. — *Reye*, Med. Klinik 1920, S. 1313. — *Rössle*, Wachstum und Altern, München 1923, S. 80. — *Schmitt, Peter*, Inaug.-Diss. Frankfurt a. M. 1923. — *Schmorl*, Verhandl. d. D. Path. Ges. München 1914, S. 231. — *Simmonds*, Zur Path. d. Hypophysis, Verhandl. d. D. Path. Ges. München 1914, S. 208; Über embolische Prozesse in der Hypophysis, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **217**, 226. 1914; Über syphilit. Erkrankungen d. Hypophysis, Dermatol. Wochenschr. **58**, 107, Ergänzungsheft; Über Thyreoiditis u. fibröse Atrophie d. Thyreoiden, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **246**, 140. 1923. — *Sourdel, M.*, Contributions à l'étude anatomo-clinique des syndrômes pluriglandulaires, Paris, Thèse méd. 1912, No. 428. — *Stuber*, Klin. Wochenschr. 1923, S. 131. — *Virchow, R.*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **15**, 299. 1858. — *Wittgenstein und Kroner*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, S. 1185. — *Wiesel*, Handbuch d. Neurologie, Bd. IV, 407. 1913. — *Zondek, Hermann*, Lehrbuch der endokrinen Erkrankungen. Berlin 1923.

(Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Königsberg i. Pr. — Direktor: Prof. Dr. *O. Bruns.*)

Untersuchungen über die plethysmographische Arbeitskurve an Gesunden und Kranken.

Von

Dr. Wilhelm Ewig,

Assistent der Klinik.

Mit 9 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 18. November 1924.*)

Bei dem Mangel an wirklich zuverlässigen Funktionsprüfungen des Herzens, die der Praxis zur Verfügung stehen, erschien es uns von großem Wert, die von *E. Weber* inaugurierte, in ihrer theoretischen Grundlage sehr interessante plethysmographische Funktionsprüfung auf ihre klinische Brauchbarkeit zu untersuchen. Sollte diese Methode doch nach den Angaben *Webers* und seiner Mitarbeiter ein weites klinisches Beobachtungsfeld eröffnen, da man mit ihr nicht nur Funktionsstörungen am Herzen und Kreislauf aufdecken könnte, sondern sie auch zu analysieren vermöchte. Leichteste Grade von Insuffizienz, einfache Hypertrophien, Funktionsstörungen bei nervösen Herzleiden, Zustände, die sich mit anderen Methoden oft nur sehr schwer ermitteln lassen, ergaben mit dieser Methode so eindeutige Befunde, daß die Autoren sich für berechtigt halten, in allen klinisch zweifelhaften Fällen die Beurteilung von dem Ausfall ihrer neuen Funktionsprüfung abhängig zu machen.

Das Prinzip der Methode ist folgendes: Jede körperliche Arbeit hat bekanntlich eine vermehrte Durchblutung der arbeitenden Muskeln zur Folge. Bei allgemeiner körperlicher Arbeit kommt es zu einer Blutverschiebung nach den peripheren Gefäßen hin durch Kontraktion der Gefäße im Splanchnicusgebiet. *Weber* stellte nun mittels der plethysmographischen Untersuchungsmethode fest, daß auch schon die *isolierte* kräftige Bewegung in einer einzigen größeren Muskelgruppe, z. B. Beugen und Strecken im Sprunggelenk, eine Gefäßerweiterung in *allen*, also auch in den übrigen nichtarbeitenden Extremitäten zur Folge hat. Das Volumen eines im Plethysmographen eingeschlossenen Unterarmes stieg regelmäßig unmittelbar mit Beginn der isolierten Fußarbeit an, um bei Aufhören der etwa 15—20 Sekunden dauernden Arbeit sofort wieder zur Norm abzufallen. Bei gesunden, nichtermüdeten Menschen soll die plethysmographische Arbeitskurve (pl. Kurve) annähernd die Form eines gleichschenkeligen Dreiecks beschreiben. An- und absteigender Schenkel sind etwa gleich lang; der Gipfelpunkt der Kurve liegt am Ende der Fußarbeit. (*Normale positive Arbeitskurve.*) Diese universelle Gefäßreaktion ist nach *Weber* zentraler Natur, und zwar psychisch bedingt. Denn

Weber sah sie auch bei einfacher Vorstellung der Bewegung auftreten, und zwar besonders deutlich in Hypnose, in der durch hypnotischen Befehl die Glieder absolut ruhig gehalten werden. Bei passiver Bewegung sowie bei elektrischer Reizung blieb die Reaktion aus. Die mit der Arbeit verbundene vermehrte Herztätigkeit soll unter normalen Verhältnissen beim Zustandekommen der Arbeitskurve keine Rolle spielen; sie passe sich vielmehr völlig dem Vasomotorenspiel an. Mit besonderem Nachdruck betont *Weber*, daß durch seelische Einflüsse, die sonst das Pl. weitgehendst beeinflussen, die Arbeitskurve nicht verändert wird; die Wirkung der Muskelarbeit auf die Gefäße sei „immer ein Vielfaches der Stärke" der psychischen Gefäßreaktionen und „bei technisch richtiger Aufnahme nicht zu verkennen".

Während nun Weber die positive Arbeitskurve konstant bei gesunden, nicht ermüdeten Individuen fand, beobachtete er bei körperlicher Ermüdung durch schwere Arbeiten, trotz auftretender Blutdrucksteigerung, eine *umgekehrte Gefäßreaktion* (negative Arbeitskurve). Das heißt, das Pl. sank mit Beginn der Arbeit ab und stieg sofort nach Arbeitsschluß wieder zur normalen Höhe an. Diese neg. Kurve trat aber ferner noch gesetzmäßig bei verschiedenen organischen Erkrankungen auf; besonders bei Urämie, schwerem Diabetes, schwerer Chlorose, im Anschluß an Chloroformnarkose, Gasvergiftungen, Nicotinvergiftung, bei schweren Infektionskrankheiten, sowie bei Gehirnerschütterungen. *Weber* führt diese pathologischen Reaktionen auf eine Alteration oder Vergiftung des Vasomotorenzentrums bzw. der motorischen Hirnrindenzentren zurück, welche die bei der Arbeitsintention in ihnen entstehenden Reize in verkehrter Weise zum Gefäßnervenzentrum weiterleiten, so daß eine umgekehrte Reaktion in den Muskelgefäßen zustande käme.

Das gleiche umgekehrte Verhalten beobachtete er aber auch bei *Insuffizienz des Herzens*. *Weber* erklärt, diese pathologische Reaktion durch eine Störung des Vasomotorenzentrums infolge ungenügender Arterialisierung und Kohlensäureüberladung des Blutes. Während nun diese pathologische Reaktionsweise dauernd angetroffen wurde, solange die Insuffizienz des Herzens besteht, ließ sie sich auffallenderweise bei den vorher beschriebenen Zuständen wenigstens vorübergehend durch Kältereize (Wechselduschen, Auflegen eines Eisbeutels) beseitigen. In allen zweifelhaften Fällen soll man sich daher dieses differentialdiagnostisch wichtigen Untersuchungsmittels bedienen. — Bei *rein nervösen* Herzstörungen findet *Weber stets normale positive* Arbeitskurven, während er bei funktionsschwachen kleinen Herzen oder Tropfenherzen meist neg. Kurven feststellte (!). Außer der neg. Kurve sah *Weber* bei organischen Herzerkrankungen aber auch noch eine Menge anderer Abweichungen vom normalen Kurvenverlauf, die aber ihrerseits immer wieder in gesetzmäßiger Weise bei bestimmten Erkrankungen auftraten. Diese ließen sich auf drei grundsätzlich verschiedene Kurventypen zurückführen:

1. Die *„träge abfallende Kurve"*: Bei ihr steigt zwar das Pl. prompt mit dem Arbeitsbeginn an, nach Aufhören der Fußbewegungen aber kehrt es nur ganz langsam und allmählich zur ursprünglichen Ausgangshöhe zurück, evtl. erst nach 10—15 Minuten (*Dünner*). — Zur Erklärung dieser Kurve nimmt *Weber* an, daß diese nicht nur wie die bisherigen durch rein zentrale Gefäßwirkung zustande komme, sondern daß dabei noch eine Herzkomponente eine Rolle spielen müsse. Es handele sich in diesen Fällen um Herzkranke mit venöser Stauung im großen Kreislauf, bei denen „eine Verlangsamung des Rückflusses der überschüssigen Blutmenge von den Muskeln zum rechten Herzen" stattfinden soll. Dies müsse in einem langsamen Abfall der bei der Arbeit angestiegenen pl. Kurve zum Ausdruck kommen. Durch körperliche Arbeit (1 Minute langes Armstoßen) ginge diese Kurve oft in die negative, d. h. dekompensierte über, während sie sich z. B. durch

Herzmassage in eine normale verwandeln lasse. — *Weber* schließt aus der trägen Kurve stets auf eine Schwächung des linken Herzens mit einer Stauung im kleinen und großen Kreislauf oder auf eine funktionelle Schwäche des rechten Herzens. Allerdings berichtet *Weber* in früheren Arbeiten, dass sich diese träge Kurve auch bei Hypertrophie des linken Ventrikels finden kann, und zwar deshalb, weil die durch die Arbeit verstärkte Herztätigkeit in diesen Fällen erst allmählich abklingt (siehe auch *Dünner*). Von besonderer Wichtigkeit in diagnostischer Hinsicht scheint es Weber, daß sich die träge Kurve nicht nur in denjenigen Fällen findet, in denen klinisch eine deutliche Erweiterung des rechten Herzens festzustellen ist, sondern auch schon in solchen Fällen, *„bei denen mit den anderen Untersuchungsmethoden noch nichts davon zu erkennen ist, da die hier behandelte Untersuchungsmethode offenbar empfindlicher ist als jene.“* Dieser Ansicht schließt sich auch *Dünner* an.

2. Die *„nachträglich ansteigende Kurve“*. Diese Kurve ist dadurch charakterisiert, daß sie nach Beendigung der Fußarbeit nicht absinkt, sondern noch weiter ansteigt. Oftmals setzt nach einer kurzdauernden Senkung ein so mächtiges weiteres Ansteigen ein, daß der zweite Gipfel die eigentliche Arbeitskurve um das Doppelte und mehr überragt. In einzelnen Fällen wird erst nach mehreren Minuten unter allmählichem trägem Abfall die Ausgangshöhe wieder erreicht. — Diese Kurve fand *Weber* stets bei Hypertrophie des linken Ventrikels und relativer Kreislaufinsuffizienz. Er nimmt an, daß in diesen Fällen der hypertrophische Ventrikel auch noch nach Beendigung der Fußarbeit in verstärktem Maße weiterarbeitet und dadurch den vom Vasomotorenzentrum ausgehenden Verengerungsreiz der Muskelgefäße überwindet (eine Art Überkorrektion). Die Kurve sei die Resultante des Wechselspiels zwischen der gefäßverengernden Wirkung des geschädigten Vasomotorenzentrums und der verstärkten Tätigkeit des hypertrophischen Ventrikels. *Dünner* findet diese Kurve am ausgesprochensten gerade bei gut kompensierter Hypertrophie des linken Herzens und betrachtet sie, im Gegensatz zu *Weber*, als ein günstiges Zeichen, zumal er sie aus der weniger günstigen trägen Kurve nach klinischer Besserung des Herzens entstehen sah. Er erklärt daher die Kurve auch nur aus der verstärkten, über das Ziel hinausschießenden Tätigkeit eines stark hypertrophischen linken Ventrikels.

3. Kurve mit *„nachträglichem Abfall“*. — Hierbei sinkt die anfänglich angestiegene Kurve nach Aufhören der Fußarbeit mehr oder weniger weit unter die Ausgangshöhe, nimmt also negative Werte an und kehrt erst langsam zur normalen Höhe zurück. Gewöhnlich besteht im Anfang der Kurve eine kleine Senkung. — Diese Kurve soll charakteristisch sein für mäßig dekompensierte Herzen mit gleichzeitiger linker Hypertrophie. Sie sei eine Abart der neg. Kurve, also sei die Herzinssuffizienz das Dominierende. Durch die verstärkte Herzarbeit des hypertrophischen Ventrikels während der Fußbewegung soll jedoch die pathologische Gefäßverengerung überwunden werden, so daß es vorübergehend doch noch zum Anstieg der Kurve komme. Bei Besserung des Herzens soll der negative Anteil später fortfallen, also eine pos. Kurve resultieren, bei Verschlechterung trete eine reine neg. Kurve auf.

Die hier vorgebrachten Kurventypen hält *Weber* für pathognomonisch für ganz bestimmte Herzerkrankungen. Er will sie daher auch regelmäßig und in gleicher Weise immer wieder gefunden haben. Rückschließend hält er sich für berechtigt, aus dem Kurvenverlauf die betreffende Herzveränderung diagnostizieren zu können. Insbesondere betont er, mit absoluter Sicherheit ein organisches Herzleiden von einer Herzneurose durch diese objektive Arbeitskurve unterscheiden

zu können. Des weiteren glaubt *Weber* auch, in der pl. Arbeitskurve ein sehr feines Reagens für die Wirkung der verschiedensten therapeutischen Maßnahmen zu haben, sowie ein Maß für die Anstrengungen, die der betreffende Kreislauf vertragen kann. Es muß allerdings hier gleich betont werden, daß *Weber* die Erfolge oder Mißerfolge eines therapeutischen Eingriffes fast ausschließlich nach den Veränderungen, welche die pl. Kurve zeigte, beurteilte, deren Brauchbarkeit für diese Zwecke er doch eigentlich erst beweisen wollte.

Die Weberschen Beobachtungen sind zunächst von *Dünner* und *Schirokauer* unter *Webers* Leitung nachgeprüft und bestätigt worden. Wie wir schon gesehen haben, weicht *Dünner* in der Erklärung der Kurven z. T. von *Weber* etwas ab. Vor allem will er einen Teil der Kurven bei klinisch andersartigen Fällen beobachtet haben als *Weber*. In der Wertschätzung der Methode als Herzfunktionsprüfung geht *Schirokauer* fast noch über *Weber* hinaus. Bei Chlorose, Diabetes, Urämie fand er nur dann atypische Kurven, wenn der Herzmuskel gleichzeitig erkrankt war; sonst sah er immer normale pos. Kurven. In *allen* unklaren Fällen räumt *Schirokauer* der Weberschen Methode den Vorrang vor allen anderen klinischen Methoden ein. Eine normale pl. Kurve ist ihm stets beweisend für einen intakten Herzmuskel, ebenso wie eine atypische Kurve stets für eine organische Herzveränderung spricht, auch wenn er durch die anderen klinischen Methoden nicht mit Sicherheit sich von der Erkrankung eines Herzens hat überzeugen können. Auffallend ist allerdings der Hinweis *Schirokauers*, daß er durch die Methode Herzinsuffizienzen (mit negativer Arbeitskurve!) bei Fettherz, Arteriosklerose usw. entdeckt habe, die ihm sonst entgangen wären. Auch berührt seine Angabe etwas eigentümlich, daß er z. B. bei einer Mitralstenose auch „in tiefer Hypnose, bei der nur lebhafte Bewegungsvorstellung erweckt wurde, bei absoluter Ruhelage" eine träge Kurve erhalten habe. Das würde also bedeuten, daß auch schon durch die bloße Bewegungsvorstellung eine verstärkte Tätigkeit des hypertrophischen Ventrikels erzeugt würde, die erst langsam wieder abklingt.

In seinem Lehrbuch für klinische Diagnostik stellt sich *Klemperer* auf den Boden der Weberschen Anschauungen, während *Romberg* zu eingehender Kritik mahnt. *Matthes* warnt vor der pl. Methode infolge der großen Fehlerquellen. *Goldscheider* lehnt auf Grund klinischer Erwägungen die Erklärungen *Webers* zum Teil ab, ohne die tatsächlichen methodischen Befunde *Webers* zu kritisieren. Auch *Fr. Kraus*, der die Methode an sich für sehr wertvoll hält und sich neuerdings eingehend mit den *Weber*schen Befunden auseinandersetzt, sucht nach anderen Deutungen, speziell für die negative Kurve. Mittels der Tachographie hatte er nämlich festgestellt, daß sowohl bei Gesunden wie bei Herzkranken und bei Anämischen stets während der Muskelarbeit,

selbst wenn sie mit Dyspnöe verbunden ist, eine Beschleunigung des arteriellen Blutstromes unter Mitwirkung des Herzens stattfindet. Wenn es trotz des vermehrten Blutumlaufes und des erhöhten Blutdruckes zu einer Volumenverminderung des Armes käme, so ließe sich das nicht durch eine Gefäßwirkung erklären. Dabei müßten vielmehr andere Faktoren, speziell Protoplasmawirkungen eine Rolle spielen. Da auch andere Gifte die negative Kurve erzeugen können, so hält *Kraus* diese nur für einen minderwertigen individuellen Reaktionstypus bei Muskelarbeit; sie sei daher auch nicht nur bei organischem Herzleiden, sondern ebenso bei sog. nervösen, funktionellen Herzkrankheiten zu erwarten.

Auch von anderer Seite ist die Gesetzmäßigkeit und die Bedeutung der neg. Kurve angezweifelt worden. *O. Bruns* fand bei Untersuchungen über die Ermüdung (1918), daß trotz maximaler, bis zur Erschöpfung führender Anstrengung keineswegs immer eine neg. Kurve auftrat. Ja, er konnte beobachten, daß dabei sogar pos. und neg. Arbeitskurven in kurz aufeinanderfolgenden Versuchen bei ein und derselben Person abwechselten.

In diesem Zusammenhange sei auch auf die mit *Webers* Unterstützung ausgeführten Untersuchungen *Kimuras* hingewiesen. *Kimura* beobachtet bei seinen 24 gesunden Vp. sehr verschiedenartige Arbeitskurven: In 12 Fällen trat überhaupt keine Reaktion auf, in 2 nur neg., bei 4 anderen schwach pos., die aber schon während der Arbeit wieder abfielen, und nur in 6 Fällen sah er einwandfreie pos. Kurven. Nach anstrengender, ermüdender körperlicher Arbeit konnte *Kimura* zwar in der Mehrzahl der Versuche eine neg. Kurve feststellen, aber es blieb doch in $^1/_4$ jede Reaktion aus, obwohl die Vp. ganz außerordentliche Anstrengungen (bis zu 55 000 kgm) ausgeführt hatten und sich völlig erschöpft fühlten.

Endlich ist noch eine kürzlich erschienene Mitteilung von *Liebesny* und *Scheminzky* aus dem Wiener physiologischen Institut zu erwähnen, die sich vorwiegend mit der pl. Kurve bei Herzgesunden beschäftigt. Diese Autoren untersuchten mit der Weberschen Methode 50 völlig Gesunde und 11 Kranke, darunter 2 organische Herzkranke mit Dekompensationserscheinungen. Bei den gesunden Personen konnten sie nur in 6 Fällen eine pos. Arbeitskurve verzeichnen; in 28 Fällen trat überhaupt keine Veränderung bei der Fußarbeit ein. Die übrigen 16 Fälle zeigten ganz unklare, nicht verwertbare Kurvenbilder. Von den kranken Vp. hatten die beiden dekompensierten Herzkranken keine Arbeitskurven, 6 Herzneurotiker entweder keine oder unklare Kurven. Nur eine einzige angedeutete negative Kurve stellten sie bei einem Carcinomkranken fest. Das heißt also: weder bei Gesunden noch bei Kranken eine Gesetzmäßigkeit. Das Krankenmaterial dürfte allerdings viel zu klein sein, als daß sich dadurch die Weberschen Resultate erschüttern ließen. Aber die an einer größeren Anzahl von Gesunden erhobenen unklaren Befunde führten die Autoren an sich schon zu einer Ablehnung der klinischen

Verwertbarkeit der Weberschen Methode zur Funktionsprüfung des Herzens. Nach ihrer Ansicht liegt der Hauptwert der Methodik in der Möglichkeit, die Labilität und Reizbarkeit der Vasomotoren festzustellen.

Die Anschauungen über die Bedeutung der pl. Arbeitskurve sind also durchaus geteilt. Vor allem scheint die Grundlage der Methode, die normale pos. Arbeitskurve des gesunden frischen Menschen keineswegs eine derartig konstante Erscheinung zu sein, wie das *Weber* angibt. Über das Verhalten der pl. Kurve bei Herzkranken äußert sich zwar *Weber* und seine Schule in einer größeren Anzahl von Arbeiten. Von anderer Seite liegen aber nur die spärlichen Untersuchungen von *Liebesny* und *Scheminzky* vor, die nicht mit den Weberschen Befunden übereinstimmten.

Unsere eigenen Untersuchungen über die vorliegende Frage wurden vor 2 Jahren begonnen. Ein Teil der Resultate ist bereits im August 1923 in der Dissertation des leider inzwischen verstorbenen *Otto Steinert* niedergelegt. Diese Resultate sind dann weiter vervollkommnet und besonders durch Studien über das Zustandekommen der pl. Kurve ergänzt[1]). Wir hatten uns dabei ständig der Beratung unseres Chefs, Herrn Prof. *O. Bruns*, zu erfreuen, der schon 1906 den Einfluß von Kalt- und Warmreizen mit der pl. Methode untersucht hatte und daher ihre Tücken und Fehlerquellen aus eigener Erfahrung kannte. Er machte uns vor allem darauf aufmerksam, daß Bewegungen des pl. Armes sämtliche Weberschen Volumkurven vorzutäuschen vermögen. In der Tat ist es sehr schwierig, gleich von Beginn an alle Fehlerquellen zu übersehen und auszuschalten. Wir müssen durchaus der Weberschen Forderung beipflichten, daß erst eine längere Zeit der Einarbeit in die Methodik erforderlich ist, ehe man die Resultate verwerten kann.

Auf die nähere Methodik hier einzugehen, erübrigt sich, da wir uns mit absoluter Strenge an die mehrfach von *Weber* und seinen Schülern beschriebenen Regeln gehalten haben und ebenfalls den Lehmannschen Pl. mit der Ellbogenstütze benutzt haben. — Nur auf einzelne Punkte sei noch besonders verwiesen. Mit größter Sorgfalt ist auf die luftblasenfreie Füllung des Pl. sowie die Abdichtung des eingeschlossenen Armes zu achten. Wenn sich der Gummischlauch neben dem Arm irgendwie herausdrängen kann, so wird ein großer Teil der tatsächlichen Volumenveränderungen dadurch aufgefangen, ausgeglichen oder entstellt. Da die Blutzirkulation, insbesondere der venöse Abfluß in keiner Weise behindert werden durfte, so haben wir zur Abdichtung aus dicker Pappe eine größere Anzahl von Ringen ausgeschnitten, deren Öffnungen den verschieden geformten Unterarmen angepaßt waren und durch eine dünne Lage Kitt feiner an den Arm anmodelliert wurden. Diese Pappringe wurden mit Schnüren fest vor der Öffnung des Pl. fixiert. — Die Mareyschen Kapseln müssen ganz locker mit weichem Gummi bespannt werden, um bei starker Volumenzunahme eine Druckerhöhung in dem System zu verhindern. Zur Vorsicht haben wir vor den Kapseln sog. Sicherheitsventile angebracht. Besser sind Balgschreiber. —

[1]) Herr Prof. *O. Bruns* hat auf dem Kongreß für Innere Medizin in Kissingen 1924 über die vorliegenden Resultate im Zusammenhang mit anderen pl. Studien berichtet.

Selbstverständlich muß stets vor Beginn der Arbeitsversuche eine längere Ruhekurve geschrieben werden, damit man über die spontanen Schwankungen des Pl. orientiert ist und nicht fälschlicherweise Volumenveränderungen auf das Konto der isolierten Fußarbeit setzt. Wir haben uns nicht davon überzeugen können, daß die Einwirkung der isolierten Fußarbeit stets den Verlauf der spontanen Schwankungen unterbricht und der pl. Kurve ihren Stempel auf alle Fälle aufdrückt. Wenn *Weber* behauptet, daß die pl. Kurve „derartig konstant ist, daß sie durch die erwähnten Einflüsse (gemeint sind psychische Ermüdung, neurasthenische Zustände usw.) nicht verändert wird, selbst nicht durch starke seelische Erschütterungen", so wäre allerdings die pl. Methode erheblich einfacher und eindeutiger, als es bisher erschienen ist; sie verlöre damit gerade die Fehlerquelle, welche ihr am meisten zur Last gelegt wird.

Wenn die pl. Kurve keine deutlichen Ausschläge zeigte, so hätte das daran liegen können, daß die Fußarbeit nicht kräftig genug ausgeführt wurde, um zu einer allgemeinen Blutverschiebung zu führen. Wir haben deshalb in diesen Fällen stets die Arbeit dadurch verstärkt, daß wir den Fuß mit einem Gewicht von 1 bis 2 kg belasteten und dann erneute Arbeitskurven schrieben. Auch haben wir in den meisten Fällen, besonders bei Kranken, die Versuche wiederholt, nachdem 1—2 Minuten kräftige Armstoßübungen mit dem freien Arm ausgeführt wurden, um den Einfluß einer körperlichen Mehrarbeit zu studieren. In anderen Fällen wurden 20—30 Kniebeugen vorher gemacht oder 5 mal eine steile Treppe hinaufgestiegen. Außerdem haben wir fast alle Vpn. an mehreren Tagen plethysmographiert, um festzustellen, ob sich an verschiedenen Tagen ein verschiedenartiges Verhalten der pl. Arbeitskurve zeigte.

Die Untersuchungen wurden anfangs im Sitzen wie im Liegen vorgenommen. Später haben wir uns vorwiegend der sitzenden Stellung bedient. Schwer Dekompensierte ließen sich besser in halbsitzender Stellung plethysmographieren. Registriert wurde neben dem Pl. die Bauch- und Brustatmung. Anfangs wurden beide Atemkurven getrennt geschrieben, später vereinigten wir die Schläuche der beiden Atemkapseln mit einem T-Stück und schrieben so den Effekt der beiden gekoppelten Atemexkursionen mit einem Tambour auf. Diese Art der Atemschreibung schien uns besonders wichtig, da man mittels der üblichen Registrierung der Brustatmung keine ausreichenden Anhaltspunkte für das tatsächliche Verhalten der Atmung bei der Fußarbeit gewinnen kann. Welchen Wert aber die Atembewegungen für die Gestaltung des Pl. haben kann, hat *Weber* oftmals betont und wir selbst werden in einer anderen Mitteilung darauf noch näher zurückzukommen haben.

Unsere Untersuchungen erstrecken sich auf 68 Fälle mit über 1000 Arbeitskurven. Darunter befinden sich 20 vollkommen gesunde Vpn., vorwiegend Studenten und Ärzte. 8 Fälle litten an Krankheiten, bei denen entweder nach *Webers* Angaben eine Veränderung der pl. Kurve zu erwarten war (Chlorose, schwerer Diabetes usw.) oder deren Nervensystem eine besondere Ansprechbarkeit der Vasomotoren wahrscheinlich machte (Vasomotorismus, labiles vegetatives Nervensystem, vagotonische Symptome). Die übrigen 39 Vpn. waren Herzkranke, und zwar 7 Fälle mit funktionellen Herzleiden (Paroxysmale Tachykardie, Extrasystolie, Herzneurose) und 32 organische Herzkranke. Wir haben die verschiedenartigsten Vitien herausgesucht, um an einem möglichst reichhaltigen Material die Webersche Funktionsprüfung kontrollieren zu können.

Die tatsächlich gefundenen pl. Kurven haben wir nach *Weber* als positiv, negativ, träge abfallend, nachträglich ansteigend und nachträglich abfallend bezeichnet. Außer diesen Gruppen sahen wir uns genötigt, noch weitere Unterabteilungen einzuführen, da sich die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Kurvenbilder gar nicht in die obigen Typen eingliedern ließ. Als Variation der pos. Kurve fanden wir oftmals ein vorzeitiges Abfallen, noch während der Fußarbeit. Ebenso ein vorzeitiges Ansteigen der neg. Kurve (wie auch *Kimura*). Oftmals trat überhaupt keine Reaktion auf oder aber sie ging völlig in den spontanen Schwankungen des Pl. unter, so daß die Zugehörigkeit zu einem Typus nicht zu erkennen war (unklare Reaktion).

I. Gesunde:

Zur Charakteristik der pl. Kurve, welche wir an unseren 20 gesunden Vpn. erhielten, und zur besseren Übersicht über die Mannigfaltigkeit der sog. Reaktionsweise habe ich die Ergebnisse tabellarisch zusammengestellt (S. 286—287).

Wie diese Übersicht zeigt, bieten die an Normalen gewonnenen pl. Kurven eine *auffallende Variabilität*. Zwar finden sich bei fast allen Vpn. deutliche pos. Arbeitskurven, aber gegenüber den anderen Reaktionsweisen treten sie doch derart in den Hintergrund, daß sie zahlenmäßig nur 30% aller isolierten Fußarbeiten ausmachen. In 36 + $7^1/_2$% = $43^1/_2$% fanden wir überhaupt keine oder ganz unklare Reaktionen, trotzdem die Fußarbeit zum Teil durch Gewichte erschwert war oder Übungen mit Armstoßen und Treppensteigen vorher ausgeführt waren. Wir können also *nicht* behaupten, daß *eine absolute Regelmäßigkeit* im Auftreten der *pos. pl. Kurven* besteht. Damit fällt aber auch die These *Webers*, die ja auf pl. Untersuchungen aufgebaut ist, daß *jede umschriebene körperliche Arbeit* zu einer nachweisbaren vermehrten Blutfüllung in *allen* Extremitäten führt. Wir befinden uns damit im Einklang mit den Beobachtungen von *Liebesny* und *Scheminzky*, die in einem allerdings noch kleineren Prozentsatz (nur in 12%) eine pos. Kurve fanden. Auch *Kimura* sah sie nur eindeutig in 25%. Darüber hinaus aber erscheint uns die Tatsache von besonderer Wichtigkeit, daß *nicht einmal bei ein und derselben Vp. auf die gleiche isolierte Fußarbeit das Pl. eine gleiche Veränderung aufweist*. Im Gegenteil, nur in Ausnahmefällen ließ sich eine reine Zugehörigkeit zu einem bestimmten Reaktionstypus erkennen. Nicht nur an verschiedenen Tagen wechselt die Reaktionsweise, sondern schon in einer längeren Versuchsreihe treten neben der pos. Kurve verschiedenartige andere Kurven auf, ohne daß sich dafür irgendeine Ursache feststellen ließ. Ich möchte besonders auf die Fälle 6, 10 und 11 verweisen, die ein sehr wechselvolles Verhalten an den verschiedenen Untersuchungstagen darboten (siehe die beiden Kurven

Tabelle 1. *Gesunde.*

	Positive Kurve	Positive Kurve mit vorzeitigem Abfall	Negative Kurve	Negative Kurve mit vorzeitigem Anstieg	Träge abfall. Kurve	Nachträglich ansteig. Kurve	Nachträglich unter d. Norm abfall. Kurve	Keine Reaktion	Unklare Reaktion	Bemerkunge (unbeeinfluß Ruhekurve
1. *R.*, Med. prakt.								10		ruhig. Auch n 5 Min. A stoßen u. F belastung ne Reaktio
2. Dr., *H.*	2	2			1					leicht schw kend
nach 3 Min. Armstoßen	4									leicht schw kend
3. Dr. *R.*	5				1					ruhig
3 Wochen später	6	2								ruhig
4. Dr. *E.*	7									leicht schw kend
5 Tage später								5		ruhig
nach 3 Min. Armstoßen u. Fußbelastung								4		ruhig
5. Dr. *R.*	1							6		ruhig
3 Tage später								5		n. 3 Min. A stoßen k Reaktion
6. Dr. *Mr.*	2	3			2	5				leicht schv kend
nach 3 Min. Armstoßen	2							6		
14 Tage später	4					2				leicht schv kend
7. Dr. *Ma.*	1	2	6						2	leicht schv kend
nach 3 Min. Armstoßen	5									
8 Wochen später	8		1							
8. Dr. *Et.*			4	1				4		schwanker
3 Tage später n. Eisblase			1	6						
9. Dr. *Kr.*						3		2		leicht schv kend (ner vasomoto risch)
10. *R.*, stud.	2				2					fast ganz ru
2 Tage später n. Fußbelastung	2						2	6		
11. *Sk.*, stud.	3		2		1			5		ruhig
nach 2 Min. Armstoßen	1	4						3		
12. *H.* stud.	2						1	4		
13. *Rei.* stud.	2		3						2	schwankend skische pation
4 Tage später								7		nach Armst auch kein aktion
6 Tage später	4					1		2		schwanke
	60	13	17	7	7	11	3	69	4	Sa.: 19

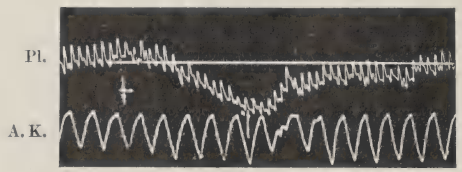
Tabelle 1 (Fortsetzung).

	Positive Kurve	Positive Kurve mit vorzeitigem Abfall	Negative Kurve	Negative Kurve mit vorzeitigem Anstieg	Träge abfall. Kurve	Nachträglich ansteig. Kurve	Nachträglich unter d. Norm abfall. Kurve	Keine Reaktion	Unklare Reaktion	Bemerkungen (unbeeinflußte Ruhekurve)
Übertrag:	60	13	17	7	7	11	3	69	4	
., Lehrer			8					2	4	anfangs unruhig
ach Armstoßen	1	1						3		später nur noch leicht schwankend
ıch Eisblasen Atropin			6						3	
., (Handvertzung)	5							2		ruhig
n folgend. Tag	5					1		2		
., stud.	2							1		leicht schwankend
ch Armstoßen								3		
h., Arbeiter	3							3	1	leicht schwankend
., Arbeiter	1		2						2	unruhig (Magenschmerzen) Inf. Gastritis
Tage später	3							5		
ch 2 Min. Armßen	2							4	4	
., stud.	4								3	ruhig
Tage später								8		
ch Treppenigen (5×)	1							3		
., stud.	2		2						2	leicht schwankend
ch 2 Min. Armßen								4		
	89 30%	14 5%	35 11½%	7 2½%	7 2½%	12 4%	3 1%	109 36%	23 7½%	Sa.: 299

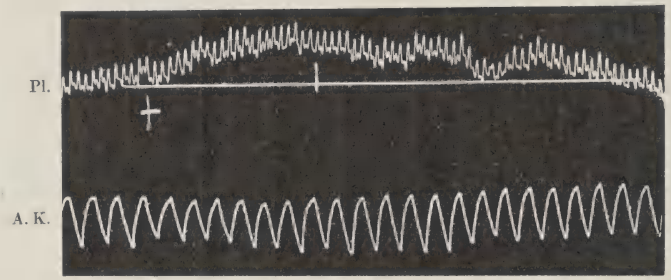
der Abb. 1 von Vp. 11). Dabei handelte es sich keineswegs um besonders unruhige Personen oder stärker schwankende Ruhekurven, die die Beurteilung der pl. Veränderungen hätten erschweren können. Wenn auch die von *Weber* als pathognomonisch für bestimmte Herzerkrankungen bezeichneten Kurven viel seltener auftraten — träge abfallende Kurven in 2½%, nachträglich ansteigende in 4%, nachträglich unter die Norm abfallende in 1% — so muß doch schon die Tatsache, daß sie überhaupt bei klinisch völlig Gesunden auftreten, zu besonderer Vorsicht mahnen, etwa aus den Kurven an sich weitgehende Schlüsse zu ziehen[1]). Ich habe einen Teil der Vpn. (Fall 6, 9 u. 10) längere Zeit nach den pl. Aufnahmen wieder einmal untersucht, aber auch dabei

[1]) *E. Weber* publiziert in Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1915, S. 310, Abb. 1a, eine angeblich normale Kurve eines Sportmannes, die ich aber als „träge abfallend" bewerten würde.

ließ sich weder klinisch noch röntgenologisch irgend etwas Pathologisches feststellen. Nur bei Fall 9 mit nachträglich ansteigenden Kurven hätte man evtl. an eine geringe Hypertrophie des linken Ventrikels denken können, da der Betreffende früher ein eifriger Sportsmann gewesen ist; eine funktionelle Arbeitshypertrophie des Herzens hätte vielleicht dem klinischen und röntgenologischen Nachweis entgangen sein können. Nach *Weber* und *Dünner* ist ja unter Umständen eine solche Kurve das *einzige* Zeichen einer bestehenden Hypertrophie. Bei Fall 6 und 10 sprach aber schon die Tatsache, daß fast alle Reaktionstypen bei klinisch gesundem Herzen auftraten, von vornherein gegen die Annahme, im Verhalten des Herzens die Ursache für die atypischen pl. Kurven zu suchen.



1 a



1 b

Abb. 1. Kurz hintereinander aufgenommene Kurven von ein und derselben Vp. (Sk, Nr. 11, Tab. 1).
1 a. Negative Arbeitskurve.
1 b. Positive Arbeitskurve mit Neigung zu langsamerem Abfall. Von + bis | Dauer der isolierten Fußarbeit.

Noch einige Worte über die *negative* Kurve, die ja auch *Kimura* gelegentlich bei gesunden Individuen gefunden hatte. Sie trat mit auffallender Häufigkeit bei Fall 7, 8, 13 und 14 auf. Daß bei diesen Vpn. alle die von *Weber* für das Zustandekommen der neg. Kurve möglichen Zustände ausgeschlossen wurden, sei noch besonders betont. Irgendwelche chronische Vergiftungen, Nicotin usw. kamen auch nicht in Frage. Auf Grund eines Hinweises *Webers*, daß eine erhöhte Reizempfindlichkeit des Vagus evtl. eine Rolle spielen könne, haben wir das vegetative Nervensystem besonders daraufhin untersucht. Bei Vp. 8 (s. Abb. 2), die auch bei einer Nachuntersuchung vorwiegend

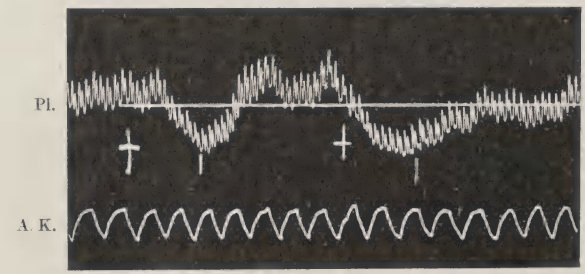


Abb. 2. Negative Kurven beim Gesunden (Vp. 8, Tab. 1).

mit neg. Kurve reagierte, bestand zwar ein langsamer Puls und geringe respiratorische Arythmie, aber daraus die Diagnose Vagotonie zu stellen, scheint mir doch zu gewagt. Bei Vp. 13, bei der 3 mal neg. Kurven auftraten, fand sich eine spastische Obstipation; die Vp. stand aber damals gerade unter stärkerer Atropinwirkung (s. a. unten Gruppe II). Fall 7 und 14 boten überhaupt keine Anhaltspunkte für eine Veränderung des vegetativen Nervensystems. Gegen die Annahme, daß zwischen der neg. Kurve und der Vagotonie eine gesetzmäßige Beziehung bestehen könnte, spricht auch die Tatsache, daß bei ausgesprochen vagotonischem Komplex (s. unten) in anderen Fällen keine neg. Kurven auftraten. Bei Vp. 7 fand sich in ausgeruhtem Zustande ja auch nur an einem Tage eine Häufung von neg. Kurven, die auffälligerweise nach Armstoßen verschwanden und pos. Kurven Platz machten; ebenso traten sie bei einer Nachuntersuchung nach mehreren Wochen nicht wieder auf. Auch bei der sehr kräftigen Vp. 14 blieben die neg. Kurven nach Armstoßen aus; nach Auflegen einer Eisblase und Gaben von Atropin wurden sie aber wieder häufiger verzeichnet. Dies würde nach *Weber* doch eigentlich für das Vorhandensein eines schweren organischen Herzfehlers sprechen müssen.

Fasse ich kurz die Ergebnisse der Untersuchung an Gesunden zusammen, so ergibt sich:

1. Eine absolute Gesetzmäßigkeit im Auftreten einer pl. nachweisbaren Zunahme des Armvolumens bei isolierter Fußarbeit besteht in unserer Versuchsreihe nicht. Die pos. Kurve wurde in knapp $^1/_3$ der Fälle gefunden.

2. Bei den meisten Vpn. ist überhaupt keine reine Zugehörigkeit der Kurven zu *einem* Typus feststellbar. Vielmehr treten in der Mehrzahl nicht nur an verschiedenen Tagen, sondern schon in einer Versuchsreihe verschiedenartige pl. Kurven auf, ohne daß sich dafür irgendein Anhaltspunkt von seiten des Herzens oder des Gefäßsystems finden läßt.

3. Die von *Weber* als pathologisch bezeichneten pl. Kurven können sich gelegentlich auch bei völlig Normalen finden. Schon deshalb können sie zu einer reinlichen Unterscheidung von Herzkranken und Herzgesunden nicht herangezogen werden.

4. Für das Zustandekommen der neg. Kurve müssen andere Momente mitsprechen als die von *Weber* angegebenen krankhaften Veränderungen bzw. Ermüdungszustände. Auch das Verhalten des vegetativen Nervensystems bot keine eindeutigen Abweichungen, die etwa im Sinne einer Vagotonie gedeutet werden könnten.

II. Kranke.

Zur II. Gruppe von Vpn. gehören 8 Kranke: 2 chlorotische Mädchen, davon eins sehr schwer krank; 2 schwere Anämien (1 Perniciosa); 2 Dia-

Tabelle 2. *Kranke.*

	Positive Kurve	Positive Kurve mit vorzeitigem Abfall	Negative Kurve	Negative Kurve mit vorzeitigem Anstieg	Träge abfallende Kurve	Nachträglich ansteigende Kurve	Nachträglich abfallende Kurve	Keine Reaktion	Unklare Reaktion	Bemerkung (Ruhekurv
1. *Anna E.*, Chlorose	1		5					3	4	leicht schv kend
N. $1^1/_2$ Min. Arm stoßen				4				2		
2. *Frieda S.*, Chlorose	1	2	1			1		4	1	leicht schv kend (sy Geräusch Herz)
3. *FriedaW.*, Anämie								6	1	
Nach 1 Min. Armstoßen								4		
4. *Helene S.*, Anämie perniciosa								6		ruhig. Auc 3 Min. A stoßen k Reaktion
5. *Hans S.*, Diabetes mell. im präkomatösen Zustand	5	1						4	2	leicht schv kend
6. *Kr.*, Diabetes mell. Tbc.	10								1	ruhig
7. *K.*, Asthma bronchiale, Vagotonische Symptome								5		ruhig. Aucl 3 Min. A stoßen k Reaktion
Nach Atropin 0,001 + Adrenalin 0,001								5		
8. *B.*, Spastische Obstipation. Ulcus ventric., Anämie. Vagoton. Symptome.	3	1						2	1	schwankend
	20	4	6	4	—	1	—	41	10	

betiker mit Acidose, der eine im präkomatösem Zustand; 1 Asthma bronchiale mit vagotonischen Symptomen; 1 äußerst hartnäckige spast. Obstipation mit vagotonischen Symptomen, blutendem Ulcus ventriculi und sekundärer Anämie.

Die pl. Kurven sind in dieser Gruppe einförmiger ausgefallen (s. Tab. 2). Abweichungen vom normalen Typ sahen wir nur bei den chlorotischen Mädchen. Im ersten Falle, einer sehr schweren Chlorose, waren von 19 Arbeitskurven 9 neg., nur 1 pos., die übrigen unbeeinflußt. Die leichtere Chlorose dagegen reagierte nur 1 mal neg., 3 mal pos., 1 mal nachträglich ansteigend, in allen anderen Versuchen traten keine Reaktionen auf. Die übrigen Kranken lieferten in 70% gar keine pl. Veränderungen, der Rest gab schwache pos. Kurven. Hervorheben möchte ich besonders, daß bei den beiden Pat. mit ausgesprochen vago-

Tabelle 3. *Funktionelle Herzleiden.*

	Positive Kurve	Positive Kurve mit vorzeitigem Abfall	Negative Kurve	Negative Kurve mit vorzeitigem Anstieg	Träge abfallende Kurve	Nachträglich ansteigende Kurve	Nachträglich abfallende Kurve	Keine Reaktion	Unklare Reaktion	Bemerkungen (Ruhekurve)
, Herzneurose	4						2		1	ruhig
ach 5 Min. Armoßen	2							1	1	
h., Herzneurose. asomotorie	4				6				1	ruhig
., Herzneurose. asomotorie	5							3	1	schwankend
hr., Herzneuse. Angina pectris falsa	3	4			3			3		leicht schwankend
, Herzneurose. ngina pectoris lsa	2		5					4	2	ruhig
ach 2 Min. Armoßen	4							2		
n folgenden ge n. Wechselsche	3		1					3	1	leicht schwankend
, Paroxymale chycardie	7							5		schwankend
h., Extrasystolie	5								3	ruhig
	39	4	6	—	9	—	2	21	10	

tonischen Symptomen das Pl. mit Ausnahme einzelner minimaler pos. Schwankungen stets unbeeinflußt blieb, insbesondere keine neg. Kurven auftraten.

Also auch in dieser Gruppe keine verwertbaren eindeutigen Resultate, wenn auch der eine Fall von Chlorose entsprechend der Weberschen Ansicht vorwiegend mit neg. Kurven die Fußarbeit beantwortete.

III. Funktionelle Herzleiden.

Wir haben an 7 typischen Fällen von funktionellen Herzstörungen die pl. Kurven ausgeführt. Diese Patienten waren eingehend untersucht und speziell ihr nervöser und psychischer Status genau analysiert. In 5 Fällen handelte es sich um Herzneurosen auf dem Boden einer Psychopathie, darunter litten 2 an Anfällen von Angina pectoris falsa. Außerdem kam eine paroxysmale Tachykardie im anfallsfreien Stadium und eine reine Extrasystolie zur Untersuchung. Irgendwelche organischen Herzveränderungen waren selbstverständlich mit allen klinischen Hilfsmitteln ausgeschlossen.

Hätten wir uns auf die Webersche Diagnostik verlassen, so müßten wir bei 4 dieser Fälle mindestens den Verdacht auf eine organische Herzveränderung aussprechen (s. Tab. 3).

So trat in Fall 5 neben einzelnen pos. Kurven und reaktionslosen Pl. eine Häufung von neg. Kurven auf; diese verschwanden nach 2 Minuten Armstoßen, statt dessen traten vorwiegend pos. Kurven auf. Am folgenden Tage wurde nach einer Wechseldusche noch einmal unter-

Abb. 3. Herzneurose mit träge abfallender Arbeitskurve.

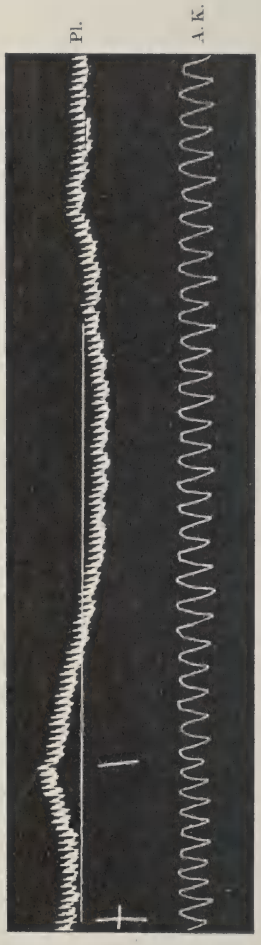


Abb. 4. Herzneurose mit nachträglich abfallender Arbeitskurve.

sucht mit dem Ergebnis, daß nun nur noch eine neg. Kurve, sonst pos. oder reaktionslose Arbeitsplethysmogramme geschrieben wurden. Anzeichen von Vagotonie waren nicht sicher nachweisbar. In 2 Fällen (2 und 4) wurden mehrere träge abfallende Kurven registriert (s. Abb. 3), die sich aber beide Male mit pos. und horizontalen Reaktionsweisen abwechselten. Fall 1 beantwortete die Fußarbeit einige Male mit einer

nachträglich unter die Norm abfallenden Kurve (s. Abb. 4). Die übrigen Patienten hatten vorwiegend pos. Pl. Allerdings fiel im allgemeinen bei dieser Gruppe auf, daß die Zahl der reaktionslosen Fußarbeiten erheblich gegenüber den pos. zurücktrat und dies könnte damit im Zusammenhang gebracht werden, daß Nervöse im allgemeinen lebhafter reagieren als Gesunde (*Romberg*).

Auf eine Beobachtung sei noch hingewiesen. Entgegen unserer Erwartung wies bei diesen Nervösen, bei denen oft eine starke Vasomotorie klinisch nachweisbar war, die unbeeinflußte sog. Ruhekurve durchaus nicht immer auffallende Spontanschwankungen auf. Bei 4 Vp. wurde sogar zum Schluß der Arbeitsserie eine ganz monotone Ruhekurve registriert. Es deckt sich also der klinische Begriff der Vasomotorie keineswegs immer mit dem Pl., das doch eigentlich das Spiel der Vasomotoren besonders eindrucksvoll wiedergeben soll.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe: Auch bei funktionellen Herzleiden ist eine Gesetzmäßigkeit in dem Ausfall der pl. Kurven nicht festzustellen. Es reagierte zwar das Pl., in der Mehrzahl der Arbeitsversuche, wenn überhaupt eindeutige Veränderungen auftraten, mit einer pos. Normalkurve. In mehreren Fällen wurden auch die von *Weber* als *pathologisch* angesehenen Kurven registriert, so daß *aus dem gelegentlichen Auftreten sog. pathologischer Arbeitskurven kein Rückschluß auf eine organische Erkrankung des Herzens zulässig ist. Zwischen Vasomotorie und der sog. Ruhekurve besteht keine sichere Beziehung.* Bei ausgesprochener Vasomotorie finden sich ebensogut völlig gleichmäßig verlaufende Ruhekurven wie bei normalen Vp. ohne klinische Anzeichen einer Vasomotorie oder Neurasthenie deutlich schwankende Ruhekurven vorkommen.

IV. Organische Herzleiden.

Waren die bisherigen Ergebnisse unserer Untersuchungen an Herzgesunden zwar nicht dazu geeignet, die *Weber*schen Anschauungen über die gesetzmäßige Blutverschiebung bei isolierter Muskelarbeit zu stützen, so erhob sich doch die Frage, ob bei organischen Herzkranken atypische Reaktionen in gesetzmäßiger Weise auftreten, besonders aber, ob bei schwerer Dekompensation die neg. Kurve regelmäßig erscheint. Diese neg. Kurve ist es ja gerade, die bei den Interpretationen der Weberschen Anschauungen eine besonders wichtige Rolle gespielt hat.

a) In der ersten Gruppe sind 17 *gut kompensierte* Herzfehler aufgeführt, die fast alle neben anderen eine *Hypertrophie* bzw. *Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels* hatten: Mitralfehler, Aorteninsuffizienz, Hypertonie auf arteriosklerotischer und nephrogener Basis. Man hätte hier nach *Webers* und *Dünners* Angaben vorwiegend nachträglich

ansteigende bzw. träg abfallende Arbeitskurven antreffen müssen, zumal die Patienten durch den mehr oder weniger langen Anmarsch zur Poliklinik schon eine körperliche Arbeit hinter sich hatten. Einfache pos. Kurven müßten daher ganz in den Hintergrund treten. Dem ist nun aber keineswegs so. Nachträglich ansteigende Kurven fanden wir überhaupt nur 4 mal (bei Fall 5, 7, 14, 16), und zwar nur je eine Kurve als äußerst sporadische Erscheinung neben einer überwiegenden Mehrzahl von normalen pos. und indifferenten Kurven. 6 mal wurde eine träge abfallende Kurve beobachtet (Fall 5, 14, 15). Die genaue Betrachtung der Tab. 4 zeigt weiter, daß diese gelegentlichen Zufallstreffer auch nur äußerst flüchtige Erscheinungen sind, die meist an anderen Versuchstagen nicht mehr auftraten. Daß hier auch neg. Kurven (in Fall 11 gehäuft) vorkamen, ohne daß Dekompensation vorlag, muß ich gegenüber *Weber* nochmals betonen. Auffällig ist im übrigen auch hier wieder, daß in der Hälfte aller Arbeitskurven überhaupt keine Reaktionen erfolgten, obwohl wir oft neben der Belastung des Fußes mit Gewichten auch noch die Arbeitsversuche von 15 Sek. auf 30 Sek. ausgedehnt hatten. Warum das Pl. das eine Mal ansteigt, das andere Mal überhaupt nicht reagiert, ist nicht ersichtlich. Hervorzuheben ist noch, daß die ersten Arbeitsversuche stets *vor* irgendeiner Medikamentation gemacht werden.

Das Untersuchungsergebnis dieser Gruppe ist also auch wieder eine Enttäuschung hinsichtlich der Brauchbarkeit der Weberschen Funktionsprüfung. Ließ die Untersuchung an Gesunden eine Gesetzmäßigkeit in den pl. Reaktionen vermissen, so ist das bei den kompensierten Herzkranken nicht anders. Die sog. pathologischen Kurven finden sich aber bei ihnen nicht häufiger als bei den Gesunden.

b) Kaum anders ist es bei der zweiten Gruppe. Diese faßt 4, zwar *noch in Ruhe kompensierter* Herzfehler zusammen, die aber nahe an der Grenze der Kompensation stehen. Stärkere Anforderungen an den Kreislauf führten schnell zur Insuffizienz. Der 1. Fall betrifft eine Mitralinsuffizienz und Stenose, die bereits mehrere Male dekompensiert war, sich aber seit längerer Zeit bei relativer körperlicher Schonung im Zustande leidlicher Kompensation erhalten hatte. Medikamente waren in letzter Zeit nicht mehr genommen. Die 3 anderen Fälle litten an alten Aortenfehlern mit zum Teil stärkeren Beschwerden infolge anginöser Zustände. Da diese Fälle arbeitsinsuffizient waren, so vermuteten wir bei ihnen träge Kurven, die ja auf eine Erschwerung des venösen Abflusses hindeuten sollen oder auch nachträglich ansteigende Pl. als Zeichen relativer Insuffizienz bzw. neg. Kurven. Tatsächlich finden wir aber im 1. Fall nur pos. Kurven; im 3. und 4. neben anderen auch neg. Kurven, die bei Vp. 3 am nächsten Tage schon nicht mehr auftraten, bei 4 nach Eisblase verschwanden. Fall 2, der oftmals plethysmographiert

Tabelle 4. *Organische Herzleiden.*

	Positive Kurve	Positive Kurve mit vorzeit. Abfall	Negative Kurve	Negat. Kurve mit vorzeit. Anstieg	Träge abfall. Kurve	Nachträglich ansteig. Kurve	Nachträglich abfall. Kurve	Keine Reaktion	Unklare Reaktion	Bemerkungen (Ruhekurve)
					Gruppe a: Kompensierte Herzleiden					
rau *Sch.*	1							3		Mitralinsuffizienz
ach 2 Min.										
rmstoßen	4							2		Graviditat M. IV.
ferr *K.*								7		Mitralinsuffizienz
ach 2 Min.										
rmstoßen	1							6		
ferr *Sch.*	3							4	3	Mitralinsuffizienz
rl. *A.*			1					7		Mitralinsuffizienz
ach 2 Min.										
rmstoßen	5							5		
ferr *Fr.*	4				1			3		Mitralinsuffizienz
ach 2 Min.										
rmstoßen	2					1		4		
Tage spät.	3							2	2	Mitralstenose
err *P.*	4									
Tage spät.	3	1	1					3	1	
ach 2 Min.										
rmstoßen	3	1						2		
err *Dr.*	7					1				
Tage spät.	2							1		Aorteninsuffizienz
ach 1. Min.										Aortitis luica
niebeugen	4	1	1					3		
nd 2 Min.										
rmstoßen										
err *Ph.*	10						1	1	1	Aorteninsuffizienz
ch 2. Min.										
rmstoßen	3									
err *Zw.*	3		2					7		Aorteninsuffizienz
err *Dan.*	5							2	4	Aorteninsuffizienz,
nächsten										
ge	2						1			Tbc. pulm. u. Pleuritis exsudativa
ch 2. Min.										
rmstoßen		1	1				1	5		
err *R.*	3		7				1	3	1	Starke allg. Arteriosklerose, sklerotische Aortenstenose
ch Herz-										
assage u.										
sblase	2		3					3		mit Hypertrophie des l. Ventrikels, Hypertonie
rr *Zoe.*	3							2		Arteriosklerose, Hypertonie, Hypertrophie des l. Ventrikels.
rr *Sch.*								4		Sek. Schrumpfniere,
ch 2 Min.										Hypertonie, Hypertrophie des l. Ventrikels.
msstoßen								4		
u *P.*	1				2	1		2	1	Arteriosklerose,
age spät.								5		Schrumpfniere,
r *Dau.*(†)	3			2	1			3		Aorteninsuffizienz
h 2 Min.										Arteriosklerose,
nstoßen	1				2			3		Schrumpfniere, Hypertonie, Hypertrophie des l. Ventrikels.
r *W.*	3	2	2			1		5	2	Aortitis luica, Hypertrophie des l. Ventrikel
h 3 Min.										
astoßen			1					2		
r *Er.*	2							4	2	Aortitis luica, Hypertrophie des l. Ventrikels
	87	6	19	2	6	4	4	107	17	Sa. 252

Tabelle 4 (1. Fortsetzung).

	Positive Kurve	Positive Kurve mit vorzeit. Abfall	Negative Kurve	Negat. Kurve mit vorzeit. Anstieg	Träge abfall. Kurve	Nachträglich ansteig. Kurve	Nachträglich abfall. Kurve	Keine Reaktion	Unklare Reaktion	Bemerkung (Ruhekurv
				Gruppe b: Arbeitsinsuffiziente Herzleiden						
1. Frau *M.*	3				2			7		Mitralinsuffizie
nach 3 CO_2-Bädern + Digitalis	6							5		-stenose mitl tion des l. Vo u. des r. Herz
2. Frau *Sch.*	5				2			5		Aorteninsuffizi
nach 2 Min. Armstoßen	2							2		Lues Starke Dilatat
14 Tage später nach Hg-Salversanbehandlung	2				1					Hypertrophi l. Ventrikels
nach 2 Min. Armstoßen	2				1	1				
28 Tage spät.	5				1			1	2	
4 Tage später	4								3	
3. Herr *G.*	1		2					2		Aorteninsuffizi -stenose
am nächsten Tag								5	1	Starke Dilatati
nach 1½ Min. Kniebeugen (s. erschöpft)	1							2	1	l. Ventrikels
4. Herr *Schu.*			3					4		Aorteninsuffizi
nach Eisblase								4		starker Dila und Hypert des l. Ventri
	31		5		7	1		37	7	Sa. 88
				Gruppe c: Endocarditis lenta						
Herr *R.* (†)	3	1	4	2			1			Endokarditis
2 Woch. spät.	3								1	Myokarditis
nach 2 Min. Armstoßen (ermüdet)	5							3		Dekompens
	11	1	4	2			1	3	1	Sa. 23
				Gruppe d: Stark dekompensierte Herzleiden						
1. Herr *Schw.*	6								3	Myodegenerat
1 Tag später	3		3					1	2	Cheyne-Stoc
2 Tage später	1		2					6	6	sches Atme
n. Strophantin ¼ mg			3							Dilatiertes H Arterioskler
am folgenden Tage n. ½ mg Strophantin	1		1				2		2	
nach 3 Mon. Behandlg. in leidlich kompensiertem Zustande								4		
nach 1½ Min. Armstoßen								4		
2. Herr *Schr.*	5							1	1	Myodegenerat
nach 1 Min. Armstoßen	2	2			1			3	2	starker alls Dilatation
am folg. Tage	1			1				4		
n. 3 Woch. Digitalis-Scillarenbehandlg. u. Besserung								3		
nach 1½ Min. Armstoßen								4		
	19	2	9	1	1		2	30	16	

Tabelle 4 (2. Fortsetzung).

	Positive Kurve	Positive Kurve mit vorzeit. Abfall	Negative Kurve	Negat. Kurve mit vorzeit. Anstieg	Träge abfall. Kurve	Nachträglich ansteig. Kurve	Nachträglich abfall. Kurve	Keine Reaktion	Unklare Reaktion	Bemerkungen (Ruhekurve)
rag	19	2	9	1	1		2	30	16	
err *Schl.*	8							4		Myodegenerativ Arythenia perpetua
/2 Wochen ch Digita- u. Chini- nbehndlg.	2	2	2					1		
err *R.*	2		1					4		Myodegenerativ Arythenia perpetua
err *W.* ch 1 Min. mstoßen								4	1	Mitralinsuffizienz u. -stenose, besonders starke Dilatation des r. Herzens
								3		
err *M.* folgenden		1	3					2	1	Mitralinsuffizienz u. -stenose, besonders starke Dilatation des r. Herzens
ge ch 1 Min. mstoßen			1						3	
au *Fl.* ch 1 Min. mstoßen								10	1	Mitralinsuffizienz u. -stenose. Dilatation des l. und r. Herzens
								4		
rr *D.* ch 1 Min. mstoßen	2	1						2		Kombinierter Aorten- u. Mitralfehler mit starker Dilatation bes. des l. Herzens. Sekundäre Insuffiziens der Tricuspidalis.
ark er- det) nächsten ge, ermü- v. läng.	5	1						2	1	
rsch	4		2	1						
rr *D.* 1½ Min. nstoßen	3				2				4	Kombinierter Aorten- u. Mitralfehler. Alkohol. Myodegeneration
8 Woch. italis- llaren, truhe	3		4		1			3		
rr *Sch.* 1½ Min. nstoßen	3		2					5		Aortenaneurysma Aorteninsuffizienz Myocarditis, Lues.
	2		1					4		
	58	7	25	2	4	—	2	78	27	Sa. 203

wurde, schrieb nun in der Tat relativ häufig träge Kurven. Aber diese traten unter 39 Arbeitsversuchen doch auch nur 5 mal auf; eine Kurve stieg auch nachträglich an. Von einer gesetzmäßigen konstanten Abänderung der pl. Kurven kann man also kaum sprechen.

c) In die nächste Gruppe fällt nur ein Fall von *Endokarditis lenta mit Myokardschädigungen*, Irregularität und Dekompensationserscheinungen, an denen der Pat. 6 Wochen nach der letzten Untersuchung starb. Bei der ersten Untersuchung fiel ganz im Sinne *Webers* eine Häufung von neg. Kurven auf, 6 mal von 11 Versuchen. Aber 2 Wochen später finden wir trotz erheblicher Verschlechterung seines Herzbefundes wieder fast nur pos. Kurven, die auch nach 2 Min. Armstoßen nicht in neg. oder andere path. Kurven übergehen. Also trotz erheblicher De-

kompensation und schlechtem objektivem Herzbefund nach der Weberschen Prüfung ein günstiges Resultat.

d) Die letzte Gruppe umfaßt 10 besonders *schwere Herzfälle*. Alle waren stark *dekompensiert*: mit Atembeschwerden, Cyanose, Ödemen, Stauungskatarrh über den Lungen, Stauung im Pfortaderkreislauf zum Teil mit Ascitis usw. Bei 4 Fällen lag eine Myodegeneration cordis zugrunde, von denen zwei auch ein Arythmia perpetua hatten. Der eine mit Cheyne-Stockesschem Atmen. 3 Pat. litten an Mitralinsuffizienz und Stenose mit mächtiger Dilatation des r. Herzens, 2 an kombinierten Herzvitien und der letzte an einem riesigen Aortenaneurysma mit Insuffizienz der Aortenklappen, woran er etwa 3 Wochen später starb.

Bei diesen schweren Fällen hatten wir natürlich fast nur neg. Kurven erwartet. Tatsächlich fanden wir sie unter 203 Arbeitskurven 27 mal, also relativ häufig (13%). Und zwar verteilen sie sich auf fast alle Pat. mit Ausnahme des Falles 5 und 7, welche aber auffälligerweise überhaupt keine pl. Schwankungen während der Fußarbeit aufwiesen. Am ehesten im Sinne *Webers* zu verwerten wäre Fall 6 mit seinem Überwiegen an neg. Kurven und Fall 8, bei dem sie deutlich nach einem ermüdenden Anmarsch zur Klinik auftraten. Allerdings lassen sich die ausschließlich normalen pos. Kurven des Tages vorher wohl kaum mit *Webers* Anschauung über den Dekompensationszustand in Einklang bringen, zumal diese auch nach dem anstrengenden Armstoßen in gleicher Weise wiederkehrten. Immerhin ist die Häufung von neg. Kurven besonders gegenüber der sehr kleinen Zahl anderer pathologischer Kurven augenfällig. Trotzdem aber steht ihre Zahl doch so weit hinter der der pos. Kurven oder reaktionslosen Arbeitsversuche zurück, daß man ihr kaum die pathologische Bedeutung zusprechen kann, wie *Weber* es tut. Weiter aber bleibt es im Widerspruch zu *Weber* ungeklärt, warum die neg. Kurve meist so launisch und ohne erkennbare Ursache plötzlich auftritt und sich zwischen andere Kurvenformen einstreut, warum sie ferner gelegentlich (Fall 3 und 9) überhaupt zum ersten Male erst nach einer Digitalisierung und einer Besserung des klinischen Befundes gefunden wird.

Besonders hinweisen möchte ich noch auf die eigenartigen Beobachtungen des Falles 1, einer äußerst schwer dekompensierten Myodegeneration mit Cheyne-Stokesschem Atmen. Während am ersten Tage in dem sehr elenden Zustande fast ausschließlich pos. Kurven aufgezeichnet wurden, traten diese am 2. Tage nach Bettruhe gegenüber den nun registrierten neg. Kurven zurück. Am 3. Tage schließlich sahen wir nur noch eine pos. Kurve, dagegen 2 neg. und eine große Menge unklarer bzw. mangelnder Reaktionen, und nach intravenöser Strophantininjektion ($^1/_4$ mg) nur neg. Kurven. Am folgenden Tage der Behandlung nach $^1/_2$ mg Strophantin erhielten wir neben je einer pos. und neg. Kurve 2 nachträglich abfallende. Dies letzte Verhalten wäre nach

Weber als günstiges Zeichen zu betrachten, als Erstarkung des Herzmuskels. Endlich nach 3 Monaten wurden bei Fehlen von stärkeren Dekompensationserscheinungen und völlig ruhigem Verhalten des Pat. überhaupt keine pl. Veränderungen gefunden; auch nach Armstoßen verlief das Pl. stets horizontal. Während wir in diesem Falle, abgesehen vielleicht vom 1. Untersuchungstage, eine gewisse Übereinstimmung mit *Webers* Befunden konstatieren können, so verhält sich Fall 9 genau entgegengesetzt: neg. Kurven nach Digitalisbehandlung und klinischer Besserung gegenüber pos. bzw. trägen Kurven im Dekompensationszustand vor der Behandlung.

Auf die vielen umständlichen Prozeduren, die *Weber* zur Sicherstellung der diagnostischen Verwertbarkeit der neg. Kurve empfiehlt (Wechselduschen, Eisblasen, Herzmassage, Atropinisierung), haben wir in diesen Fällen verzichtet. Denn es handelte sich ja um klinisch einwandfreie, schwer dekompensierte Herzkranke. Es galt hier, nicht die Herzschädigung nachzuweisen, sondern das Vorhandensein der neg. Kurve überhaupt festzustellen.

Zusammenfassend müssen wir also bei dieser Gruppe feststellen, daß uns die pl. Funktionsprüfung *Webers* im Stich gelassen hat. Die erwarteten neg. Kurven finden wir in $^1/_8$ aller Arbeitsversuche, also fast in dem gleichen Bruchteil wie bei gesunden Individuen. Auch hier sind sie ziemlich wahllos zerstreut, neben anderen Kurventypen, besonders neben völlig normalen pos. Kurven. *Bei keinem Fall ließen sich nur neg. oder nur pathologische Kurven* feststellen, so daß *eine charakteristische Zuordnung zu irgendwelchen klinischen Erscheinungen nicht möglich* ist.

Wenn wir das gesamte vorliegende Material übrblicken, so müssen wir zunächst ebenso wie *Liebesny* und *Scheminzky*e und *Kimura* fest stellen, daß die *Voraussetzung der Weberschen Funktionsprüfung des Herzens*, nämlich das *konstante* Auftreten einer *pos.* Arbeitskurve bei *Gesunden, keineswegs für alle Individuen zutrifft.* Wenn sich auch die pos. Kurve in etwa 30% der Arbeitsversuche nachweisen ließ, so stehen dem 43% von nicht verwertbaren Veränderungen des Pl. bei Arbeitsversuchen gegenüber. Dies könnte damit zusammenhängen, daß in diesen Fällen die isolierte Fußarbeit, trotz Beschwerens des Fußes mit Gewichten, doch ein zu geringer Impuls wäre, um auch in den nicht arbeitenden Muskelgebieten eine deutliche Vermehrung der Blutfülle zu erzeugen. Bekanntlich fanden auch die früheren Autoren nur bei *allgemeiner* körperlicher Leistung eine Hyperämie der Peripherie, mitbedingt durch Kontraktion des antagonistischen Gefäßbezirkes im Splanchnicusgebiet. Bei der umschriebenen Arbeit einzelner Organe nimmt man an, daß es auf reflektorischem Wege durch Impulse aus dem Arbeitsgebiet zu einer Hyperämie in diesen arbeitenden Organen kommt (*Tiger-*

stedt), und das wäre auch vom teleologischen Standpunkte aus das Gegebene. Da ja die ruhenden Organe keiner stärkeren Blutfülle bedürfen, so würde es nur eine unzweckmäßige Mehrarbeit für den Organismus bedeuten, z. B. im vorliegenden Falle die gesamte Peripherie mit einer größeren Blutmenge zu durchspülen[1]). Wenn das Pl. nun aber die wirklichen Veränderungen der Blutfülle des nicht arbeitenden Armes wiedergibt, so müßten wir wenigstens für die 30% pos. Arbeitskurven dies an sich nicht sehr ökonomische Verhalten als tatsächlich vorhanden annehmen. Wie erklären sich dann aber die vielen neg. Kurven? Vermehrter Abfluß aus dem Arm oder verminderter Zufluß infolge einer Gefäßkontraktion in den ruhenden Gebieten? Nach *Weber* beruht ja die neg. Kurve auf einer Umkehr der zentralen Gefäßreaktion; sie betrifft den ganzen Körper, also auch die arbeitenden Muskeln. Eine solche Reaktionsweise müßte nach allem, was wir über den Zusammenhang zwischen Blutversorgung und Leistungsfähigkeit des arbeitenden Muskels wissen, zu einer erheblichen Herabsetzung der muskulären Leistungen und zu vorzeitiger Ermüdung führen. Daß das aber nicht der Fall ist, beweist schon die Tatsache, daß 2 der Vpn. (7 und 8, Tab. 1) gut trainierte Sportleute sind. Dieser Umstand hätte uns fast eher auf den Gedanken bringen müssen, daß die neg. Kurve bei solchen Individuen der Ausdruck einer besonders fein abgestuften Regulierung der Blutverteilung während der körperlichen Arbeit sein könnte. Es würde dann durch Gefäßkontraktion in den ruhenden Muskeln eine um so bessere Durchblutung in den arbeitenden gewährleistet werden. Diese Annahme würde in andersartigen Beobachtungen über die Wirkung des körperlichen Trainings vielleicht noch eine Stütze finden. Denn das Training beruht gerade auf einer größtmöglichen Ökonomie des Körpers in der Bewältigung von körperlichen Leistungen. Je ökonomischer der Körper zu arbeiten versteht, um so größer die Leistungsfähigkeit. Diese Ökonomie besteht nicht allein in dem Zusammenspielen von Agonisten und Antagonisten, in der Ausschaltung aller unnötigen Anspannungen und Mitbewegungen, sondern auch in der Art und Weise, wie das Herz- und Gefäßsystem auf die muskulären Leistungen reagiert. Es wäre daher nicht unwahrscheinlich, daß sich diese feine Abstufung auch auf die Regulierung der Blutverteilung bezieht.

Befinden wir uns schon im Gegensatz zu *Weber* in der Auffassung der vieldeutigen neg. Kurve, die sich bei völlig normalen Individuen einwand-

[1]) Daß übrigens diese zentral bedingte vermehrte Durchblutung der *gesamten* Peripherie auch ausbleiben kann, hat *Weber* selbst einmal gezeigt. Bei einer auf einen einzelnen Arm gerichteten energischen Bewegungsvorstellung in der Hypnose mit gleichzeitiger Hemmungssuggestion trat nur eine Volumenvermehrung in diesem *einen* Arm ein. Es müßte demnach auch isolierte Hyperämie *nur* in den arbeitenden Organen geben.

frei nachweisen läßt (s. a. *Kimura*), so können wir ihm auch in der Bewertung der als pathognomonisch bezeichneten Kurven nicht folgen. Trotz peinlicher Befolgung aller von *Weber* angegebenen Vorschriften mußten wir auch bei völlig Gesunden solche Kurven feststellen. Der Prozentsatz ist allerdings nur gering (6%), aber die Tatsache, daß sie ohne jede klinisch nachweisbare Herzveränderung auftreten kann, muß an sich schon der klinischen Verwertbarkeit solcher Kurven erheblichen Abbruch tun. Wir haben keine Veranlassung, diese Kurven als fehlerhafte hinzustellen, etwa weil vielleicht psychische Reaktionen sich eingeschoben haben könnten. Obwohl *Weber* selbst immer wieder betont, daß die psychischen Reaktionen bei den Arbeitskurven völlig vernachlässigt werden können, so haben wir doch stets unmittelbar nach solchen eigenartigen path. Kurven die Vp. befragt, ob irgendwelche sinnfälligen psychischen Alterationen im Spiele gewesen seien. Wenn das der Fall war, so haben wir die Kurven aus der weiteren Berechnung und Betrachtung ausgeschaltet.

Muß uns die Grundlage der Weberschen Funktionsprüfung schon durch das nicht seltene Vorkommen von path. Kurven bei völlig Gesunden recht zweifelhaft erscheinen, so wird uns noch besonders die Tatsache skeptisch machen, daß die Reaktionsweisen bei ein und derselben Vp. so außerordentlich wechselnd sein können. Gerade auf der Gesetzmäßigkeit der pl. Reaktion hat *Weber* doch seine Methode aufgebaut. Wir fanden aber nebeneinander normale pos., neg. und andere path. Kurven und an den verschiedenen Versuchstagen beobachteten wir oft wieder ein ganz anderes Verhalten. Welchen Kurventypus soll man denn als den jeweilig normalen bei der betreffenden Person zugrunde legen? Soll man etwa den zahlenmäßig am häufigsten vorkommenden Typus als den richtigen betrachten und die gelegentlichen andersartigen Kurven als falsche ansehen, bzw. unberücksichtigt lassen? Dann würden wir zwar bei manchen gesunden Individuen atypische, für die Mehrzahl der Kranken aber normale Kurven annehmen müssen.

Man könnte noch auf den Gedanken kommen, daß unsere path. Kurven bei Gesunden überhaupt keine Blutverschiebungskurven seien, sondern auf gröberen technischen Fehlern beruhten. Damit könnte man denn auch die Variabilität unserer Reaktionsweisen erklären und *Weber* würde dann nur deswegen stets eindeutige pos. Kurven erhalten haben, weil er sich einer einwandfreieren Technik bedient habe als wir. Selbst wenn das zugegeben würde, so frage ich, wie sollen sich denn in den pathologischen Fällen die normalen Kurven erklären lassen, etwa auch durch falsche Technik? Wie soll man sich vorstellen, daß aus einer neg. Kurve eine genau horizontale oder eine pos. Kurve entsteht? Es müßte dann ja die unwillkürliche Armbewegung ausgerechnet so groß gewesen sein, daß die Kurvensenkung entweder genau aufgehoben

würde oder darüber hinausgehend noch den Anstieg bewirkte. Und wenn statt der komplizierten träge abfallenden und nachträglich ansteigenden Kurve nur eine einfache pos. Kurve entsteht? Soll dann die Armbewegung die ganze eigentümliche evtl. sehr lange Kurve so umwandeln, daß unter Fortfall des ganzen charakteristischen Endteiles der Kurve ausgerechnet eine typische pos. oder neg. bzw. reaktionslose Kurve entsteht? Eine solche Umwandlung von komplizierten path. Kurven in einfache wird man wohl kaum ernsthaft in Erwägung ziehen können. Das Umgekehrte wäre sicher eher möglich.

Können wir also *Weber* schon nicht folgen in der Bewertung der pos. Arbeitskurven als alleinige und konstante pl. Reaktion eines gesunden Individuums, so berechtigen auch unsere Resultate an *Herzneurosen* und *organischen Herzkranken* nicht die Aufstellung bestimmter pathognomonischer Reaktionstypen, die bei bestimmten Formen von Herzfehlern „in gesetzmäßiger Weise" immer wiederkehren sollen. Eine Differentialdiagnose zwischen organischen und funktionellen Herzstörungen können wir auf keinen Fall aus dem pl. Reaktionstypus ableiten, auch eine Beurteilung therapeutischer Effekte allein aus der pl. Kurve, wie *Weber* das tut, erscheint uns bei der Variabilität der Kurven nicht angängig.

Es fragt sich nun aber, ob überhaupt bei körperlicher Arbeit eine geschädigte Herztätigkeit in irgendeiner deutlich erkennbaren Weise das Pl. verändern kann, sei es auf dem Umwege über ein geschädigtes Vasomotorenzentrum oder durch eine Störung der Kreislaufdynamik infolge Schädigung des venösen Rückflusses oder Veränderung der Herztätigkeit. Von vornherein ist das sicherlich in den letzteren Fällen anzunehmen, aber nur unter der Voraussetzung, daß tatsächlich die isolierte Fußarbeit überhaupt zu einer Veränderung der Blutfülle auch in den nicht arbeitenden Extremitäten führt. Ehe aber diese grundsätzliche Frage nicht geklärt ist, wird man auch darüber zu keiner Entscheidung kommen können.

Die *Umkehrung der Reaktionsweise* des Vasomotorenzentrums, die ja auch durch viele Gifte zustande kommen soll, ist auf Grund der Kenntnisse, die wir bisher von der pathologischen Physiologie des Zentralnervensystems haben, schwer erklärlich. Das Verständnis für eine solche abnorme Reaktionsweise wird noch dadurch erschwert, daß sie durch so viele Stoffe hervorgerufen werden soll. Was haben, abgesehen von der Commotio cerebri die Chloroformvergiftung, Nicotinismus, Chlorose, Diabetis pp. gemeinsam mit den Dekompensationserscheinungen der Herzinsuffizienz? Über den Mechanismus der Wirkungen von den direkten Vergiftungen (Chloroform, Nicotin) auf das Zentralnervensystem, wissen wir zwar nicht viel, aber auffällig ist doch, daß in dieser eigenartigen Weise nur das Vasomotorenzentrum betroffen

sein soll, während die anderen medullären Zentren, die zum Teil viel empfindlicher sind, keine derartigen Veränderungen aufweisen. Bei den übrigen Erkrankungen könnte es sich doch wohl nur um Wirkungen handeln, die zu Verschiebungen im Säurebasengleichgewicht des Blutes geführt haben, also in den konkreten Fällen um acidotische Wirkungen bzw. bei der Dekompensation um O_2 oder CO_2-Wirkungen, wie ja auch *Weber* annimmt. Daß aber die Verhältnisse, wenn es sich tatsächlich um toxische Wirkungen handeln sollte, erheblich komplizierter liegen müssen, beweist schon die Tatsache, daß unsere acidotischen Diabetiker noch keine „Vergiftung" des Vasomotorenzentrums aufwiesen; sie hatten nur pos. Kurven (wie ja auch ein Teil der Schirokauerschen Fälle). Und von den Verhältnissen bei dekompensierten Herzen wissen wir, daß selbst bei stärkerer Insuffizienz keine CO_2-Überladung des Blutes zu bestehen braucht (*H. Straub*). Vor allem müßte man aber dann, wenn bei kardialer Stauung eine CO_2-Wirkung auf das Vasomotorenzentrum angenommen würde, mindestens auch gleichzeitig eine Dyspnöe finden, da ja das Atemzentrum besonders fein auf Veränderungen der H-Ionenkonzentration anspricht.

Bei Fall 1, Tab. 4 bestand Cheyne-Stokessches Atmen, bei cerebraler Arteriosklerose und schwer dekompensierter sklerotischer Myodegeneration. Hier berstand als Zeichen der CO_2-Vermehrung in den medullären Zentren (zentrogene Dyspnöe) auch das periodische Atmen, und trotzdem konnten wir am 1. Versuchstage nur pos. Kurven konstatieren. An späteren Tagen traten allerdings neben pos. auch neg. und nachträglich unter die Norm abfallende Kurven auf. Von all den anderen dekompensierten Fällen mit pos. Kurven, bei denen zum Teil recht schwere kardiale Dyspnöe bestand, wird man nicht annehmen können, daß bei ihnen nur deshalb pos. Kurven auftraten, weil zur Zeit keine CO_2-Vermehrung im Blut bestanden hätte. Endlich müßten wir in anderen Fällen von CO_2-Vermehrung im Blute ebenfalls eine „Vergiftung" des Vasomotorenzentrums, d. h. Umkehr der normalen Arbeitskurve erwarten. Das ist aber nicht der Fall. Denn z. B. in Fall 7, Tab. 2 mit schwerem Asthma bronchiale, diffuser ausgedehnter Bronchitis und Atemnot (pulmonale Dyspnöe) sahen wir selbst im schweren Anfall keine neg. Kurven.

Von welcher Seite man diese eigenartigen pl. Reaktionen mit ihren Variationen und Schwankungen auch anzugreifen versucht, stets ergeben sich neue Widersprüche und Rätsel. Ja, widerspricht nicht eigentlich diese starke Variabilität eines angeblich reflektorischen Vorganges bei ein und derselben Vp. auf den gleichen Reiz hin allen unseren Vorstellungen über die relative Gesetzmäßigkeit, mit der sonst die anderen bekannten Reaktionsvorgänge im menschlichen Körper ablaufen? Drängt sich da einem nicht geradezu die Frage auf, ob die

Schwankungen des Pl. denn überhaupt *nur* die reaktiven Veränderungen in der *Blutfülle* des eingeschlossenen Armes widerspiegelt. Sollte sich da nicht doch eine der vielen Fehlerquellen der Plethysmographie eingeschlichen haben? Sollte vielleicht nicht gar die ganze Reaktionskurve überhaupt auf andere Faktoren, etwa auf tückische Fehler (*O. Bruns*), zurückzuführen sein statt auf die angenommene Veränderung der Blutfülle? *E. Weber* hat u. E. bisher überhaupt keinen exakten Beweis erbracht, daß tatsächlich die pl. Kurven *bei der isolierten Fußarbeit* durch eine veränderte Blutfülle erzeugt wird. Er sucht vielmehr diese pl. Kurven wieder nur durch pl. Beobachtungen zu beweisen, und zwar durch gleichzeitige Darm- und Arm-Pl., mit der er bei Gesunden eine Blutverschiebung aus dem Splanchnicusgebiet zu den Extremitäten bei Fußarbeit festzustellen glaubte. (Über entsprechende Versuche bei der neg. oder den anderen path. Arbeitskurven liegen m. W. überhaupt keine Mitteilungen dieser Art vor.) Nun wird man aber die sog. Darmpl. schwerlich als eine exakte Methode ansprechen können, da doch die Bauchhöhle alles andere als ein (starrer) Plethysmograph ist. Und ganz abgesehen davon, wird man doch kaum die Richtigkeit der Resultate einer Methode, deren Unfehlbarkeit nicht bewiesen ist, durch Beobachtungen mit derselben Methode beweisen können. Zunächst wäre also einmal der *Beweis* für die *Verwertbarkeit der pl. Untersuchungsmethode bei der isolierten Fußarbeit* zu bringen. Diese Forderung erscheint deswegen wohl besonders berechtigt, als die Plethysmographie schon von vielen Experimentalpsychologen zum Studium der viel einfacheren psychologischen Reaktionsuntersuchungen wegen ihrer vielen Fehlerquellen abgelehnt wird.

Besonders haben frühere Kritiker, wie *Martius* und *Robert Müller*, auf die Unmöglichkeiten hingewiesen, *unwillkürliche Mitbewegungen*, welche zu Veränderungen der pl. Kurven führen, auszuschalten. Das gleiche Argument führte später *Schackwitz* an, der gerade aus der Art der unwillkürlichen Mitbewegungen als Begleiterscheinung fast aller psychischen Vorgänge in Anlehnung an *Sommer* ein psychologisches Prüfungsverfahren ausbildete. Neuerdings berichtet *Mittelmann* über die erstaunliche Mannigfaltigkeit in der Art solcher Mitbewegungen bei allen möglichen psychischen und somatischen Reaktionen. Wenn Mitbewegungen schon bei rein psychischen Vorgängen nicht auszuschalten sind — und nach *Schackwitz* sollen sie auch bei einfachen Bewegungsvorstellungen deutlich auftreten — wieviel mehr müssen sie dann erst bei tatsächlicher körperlicher Arbeit eine Rolle spielen können? Zwar suchten *Lehmann*, *E. Weber* u. a. diese Fehlerquelle zum Teil dadurch zu beseitigen, daß sie den Arm möglichst weit in den Plethysmographen hineinschoben und den rechtwinklig gebeugten Ellenbogen durch eine Stütze fixierten. Daß damit aber keine genügende Ruhigstellung des

Unterarmes, besonders aber der Hand und der Finger, gewährleistet ist, ist bekannt. *Weber* selbst betont, daß schon bei den geringsten Kopfbewegungen Verschiebungen vorkommen, geschweige von geringen Lageveränderungen des Rumpfes usw. Nach *Martius'* Feststellungen genügen schon Verschiebungen des Unterarmes um 0,1 mm, um augenfällige Veränderungen des Pl. zu erzeugen.

Weber versuchte die Ruhigstellung des Unterarms bzw. Handgelenkes dadurch zu demonstrieren, daß er einen Kardiographen auf die Unterarmmuskulatur außerhalb des Plethysmographen aufsetzte und daran die Ausschläge beobachtete. Man wird aber schwerlich die Registrierung eines einzigen Punktes am Unterarm als beweiskräftig für das Fehlen feinster Mitbewegungen und Lageveränderungen anderer Teile des Unterarmes betrachten können. Abgesehen davon, daß im Ellenbogen trotz der Stütze störende Bewegungen des Unterarmes nach allen *drei* Dimensionen möglich sind, können auch alle Bewegungen im Handgelenk und in den Fingern zu Niveauverschiebungen des Pl. führen und nicht nur, wie *Weber* meint, einfache Wackelbewegungen erzeugen ohne Niveauveränderungen. Da ja die ganze Hand in dem Gummisack eingeschlossen ist, erzeugt jede Bewegung im Handgelenk eine Anspannung des Gummis an der einen Seite und Lockerung an anderen Stellen, wobei wir sehr wohl Veränderungen des gesamten Volumens des Gummisackes entstehen sahen. Ein festerer Zusammenschluß der zur Faust geballten Finger hat eine Verkleinerung des umschließenden Gummisackes, ebenso umgekehrt das Öffnen der Hand eine Vergrößerung des Sackvolumens zur Folge. Auch irgendwelche anderen seitlichen Bewegungen der Finger können Veränderungen des Pl. vortäuschen. Durch geeignete Bewegungen der Hand und Finger lassen sich tatsächlich alle nur denkbaren Kurvenbilder des Pl. willkürlich erzeugen. Die Zahl solcher Fehlerquellen ist sehr groß, und sicherlich kann man sie mit einer einfachen punktförmigen Kontrolle am Unterarm nicht ausschließen.

Die Frage lautet also: Treten bei der isolierten Fußarbeit trotz größter Mühe und Übung, den im Pl. eingeschlossenen, mit Ellenbogenstütze versehenen Unterarm absolut ruhig zu halten, doch noch unwillkürliche, nicht zu beseitigende Mitbewegungen auf, welche das Pl. auch im Sinne der Arbeitskurven verändern können? So wurden wir auf die Konstruktion besonders fein ansprechender Kontrollen für die Mitbewegungen und Lageveränderungen des pl. Armes hingeleitet. Dr. *Römer* von unserer Klinik unternahm es, eine große Anzahl Kontrollapparate zu konstruieren, um systematisch die einzelnen Mitbewegungen zu studieren. Ihn interessierten dabei speziell psychologische Reaktionen sowie Wirkungen von Temperaturreizen. *Römer* konnte nun feststellen, wie von ihm a. a. O. mitgeteilt, daß in der Tat alle psychischen

Vorgänge stets von solchen die pl. Kurve störenden Arm- und Fingerbewegungen begleitet waren, ja daß die psychischen Reaktionen des Pl. ausblieben, wenn die Kontrollen absolut ruhig verliefen und keine Mitbewegungen anzeigten. Nur die Wärme- und Kältereize erzeugten einwandfreie pl. nachweisbare Reaktionen. Herr Prof. *Bruns* hat bereits auf dem Kissinger Kongreß für innere Medizin 1924 hierüber berichtet.

Mit einem solchen Kontrollsystem, das wir für unsere Zwecke etwas abänderten, haben wir die Frage der Mitbewegungen des pl. Armes bei der Weberschen Fußarbeit studiert.

Als Kontrolle dienten uns drei kleinapfelgroße Gummiballons mit Schlauchansatz, die an dem nicht vom Pl. eingeschlossenen Teil des Unterarmes angelegt wurden, und zwar in der Weise, daß alle in den 3 Dimensionen möglichen Bewegungen erfaßt wurden. Dabei war die wichtigste Kontrolle die der Ellenbogenspitze, welche in erster Linie das Hinein- und Herausschieben des Unterarmes, allerdings auch andere Bewegungen des Ellenbogens aufzeichnete. Die zweite Kontrolle lag unten der Ulnakante an und schrieb vorwiegend die Bewegungen, welche durch Heben und Senken des Schultergürtels bedingt waren. Der dritte Ballon, auf den wir allerdings später häufig verzichtet haben, lag seitlich dem Unterarm an. Er kontrollierte die seitlichen Verschiebungen, aber dadurch, daß er der Unterarmmuskulatur auflag, auch Bewegungen der am Ellenbogen inserierenden Hand- und Fingermuskeln. Diese Kontrolle war allerdings weniger einwandfrei, weil sie auch evtl. tatsächliche Blutvolumenschwankungen der unter ihr liegenden Muskulatur hätte aufzeichnen können. Von ihr registrierte Bewegungen sind daher nur dann sicher beweisend, wenn die Kurve Ausschläge aufzeichnet, die dem Pl. entgegengesetzt gerichtet verlaufen. Im allgemeinen kommt man mit den beiden anderen Kontrollen aus, die knöchernen Partien anliegen, also keine nennenswerten Volumenschwankungen durch Veränderung der Blutfülle aufweisen konnten. — Um nun die gleiche Fixierung des Armes wie in der Lehmannschen Ellenbogenstütze zu garantieren, wurden für den hinteren und unteren Ballon aus der Polsterung einer eigens konstruierten, etwas größeren Ellenbogenstütze passende Löcher ausgeschnitten, in welche die Gummibälle genau hineinpaßten. Diese Ballons waren durch ihre Ansatzschläuche mittels Dreiweghahn an je ein Steigrohr angeschlossen, das wieder durch einen Schlauch mit einem Mareyschen Tambour verbunden war. — Der Unterarm wurde nun in der gewohnten Weise durch Herandrücken der Ellenbogenstütze fixiert. Darauf die vorher schon zur Entfernung der Luft mit etwas Wasser gefüllten Ballons vom Dreiweghahn aus stärker mit Wasser aufgeblasen, so daß sie sich gut den Kontrollstellen anlegten und die Wassersäulen in den Steigrohren etwa 30—40 cm hoch hinaufragten. Die dritte Kontrolle wurde in ein sie ganz umschließendes Polsterstück gelegt, das mit einer derben, von einer Seite des Pl. zur anderen führenden Gurte festgeschnallt wurde, und im übrigen in gleicher Weise wie die anderen mit Wasser gefüllt. Zur Fixierung des Armes wurden noch 2—3 kleine Sandsäcke aufgelegt. — Die Vp. hatte stets den Eindruck, daß der Unterarm völlig eingebaut sei. Die drei Kontrollen wurden zusammen mit der pl. Kurve und der Atemkurve auf einem Kymographion registriert; selbstverständlich alle 5 Kurven mit peinlichst senkrecht untereinander ausgerichteten Schreibhebeln. Die so konstruierten Kontrollen geben im allgemeinen die wichtigsten Lageveränderungen des Armes an. Allerdings muß man gelegentlich durch Lagerung des Armes, verschieden starke Wasserfüllung usw. länger ausprobieren, bis man eine hinreichende Empfindlichkeit der Kontrollen erzielt hat.

Die Resultate, welche wir mit diesen Kontrollen erzielten, waren erstaunlich. Fast jede Fußarbeit, die zu einer Veränderung der pl. Kurve führte, zeigte gleichzeitig Mitbewegungen bzw. Lageveränderungen des Armes, obwohl die Vpn. stets mit Sicherheit behaupteten, absolut

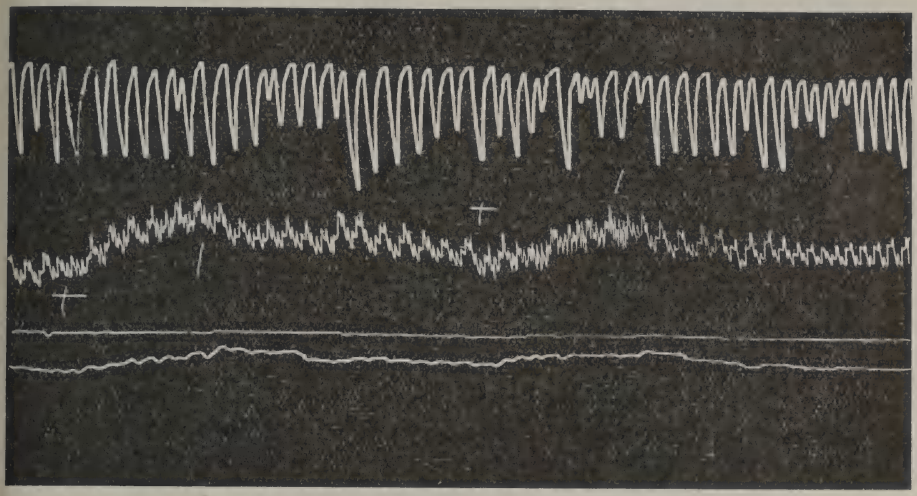


Abb. 5. Arbeitskurven mit Ellenbogen- und Ulnakontrolle.

regungslos dagesessen zu haben. Kurve 5 und 6 lassen diese Mitbewegungen sehr deutlich erkennen. Die obere Kurve schreibt die Atemschwankungen, dann folgt das Pl. und unten die 2 Kontrollen. Eindeutig zeigen die Kurven, daß unmittelbar mit dem Anstieg des Pl. auch die Kontrollen sich bewegen. Bis dahin schrieben sie, auf dem gleichen Niveau verlaufend, nur die Atemschwankungen, die ja auch im Pl. trotz ruhiger keineswegs irgendwie vertiefter Atmung deutlich hervortraten. Die Vpn., die über die bei der Fußarbeit zu erwartenden Resultate (ebenso wie jede andere Vp.) absichtlich im unklaren gelassen waren, um jede psychische Beeinflussung durch ungewollte, aber evtl. doch zwangsläufig verlaufende Mitbewegungen auszuschalten, ahnte nichts von den Mitbewegungen und war aufs höchste erstaunt, als ich ihr die Ausgiebigkeit ihrer Bewegungen bei der *vermeintlichen „absoluten*

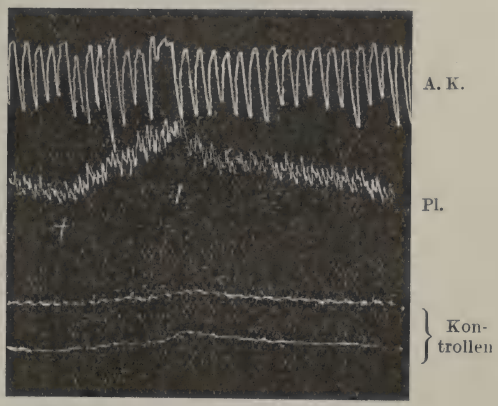


Abb. 6. Arbeitskurve mit Kontrollen.

Ruhe" nachher demonstrierte. Ich habe mehrere Kollegen plethysmographiert, die sich die größte Mühe gaben, still zu halten. Aber wie selten war das wirklich möglich! — Mitbewegungen sind bei körperlichen Arbeiten, und seien sie auch noch so gering, nie ganz auszuschalten und besonders dann nicht, wenn die Bewegungen mit einiger Energie ausgeführt werden sollen, wie es bei der Fußarbeit nötig ist. Die Impulse, welche für eine bestimmte körperliche Arbeit ausgesendet werden, sind in der Tat ja auch nur selten rein lokalisiert. Von vielen Arbeiten kennen wir ja geradezu bei vielen Menschen typische Mitbewegungen, die sich kaum unterdrücken lassen. Und wenn wir unsere Vp. bei der Fußarbeit scharf beobachten, so fällt uns oft genug auf, wie sie unbewußt leichte Kopfbewegungen ausführen oder die Masseteren spannen, wieder andere lehnen sich mit dem Kopf etwas zurück, richten sich ein wenig auf, andere haben mehr die Tendenz, den Kopf etwas nach vorn zu neigen, etwas zusammenzusinken usw. Wenn schon solche deutlich nachweisbaren unbewußten Lageveränderungen des Oberkörpers eintreten können, die sich doch auch alle mehr oder weniger den Armen mitteilen, dann muß bei der Beurteilung des Armpl., an dem schon Armverschiebungen um $^1/_{10}$ mm deutliche Ausschläge geben, sicher äußerste Vorsicht am Platze sein. Es scheint uns sehr zweifelhaft, ob man all solche Bewegungen ohne feine Kontrollen „mit absoluter Sicherheit" erkennen kann und ob vor allem selbst der geübte Untersucher sie stets in seinen Versuchen ausschalten kann. Ich glaube auch, daß selbst *Weber* und seinen Schülern solche Bewegungskurven untergelaufen sind. Wenigstens ist eine Reihe von Kurven publiziert, die ich auf Grund meiner Erfahrungen mit den Kontrollen von vornherein auf Lageveränderungen beziehen würde[1]). Selbst bei einer Kurve, die in Hypnose aufgenommen ist (Abb. 109a, S. 357 in *E. Weber*: Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper und Arch. f. Physiol. 1915, S. 400, Abb. 7), möchte ich annehmen, daß bei der Bewegungsvorstellung auch Armbewegungen erfolgt sind. Denn die Kurve steigt so rapide an, daß nicht einmal die vorher deutlichen Pulse mehr zu erkennen sind. Aber abgesehen von solchen Kurven, denen man die Lageveränderung nach Übung mit Kontrollen ansehen kann, gibt es auch Bewegungskurven, die *ganz genau so aussehen wie typische Arbeitskurven*. Es handelt sich dabei um ganz langsame Lageveränderungen, etwa geringes Vornüberbeugen oder Zurücklehnen des Oberkörpers, Heben des Kopfes, Vordrängen der Schulter usw.

Die von unseren Kontrollen verzeichneten Bewegungen am Arm waren meist sehr komplexer Natur, bald schrieb die eine Kontrolle stärkere Schwankungen an, bald die andere. Leider war eine quantitative

[1]) Siehe z. B. *Gellhorn* und *Levin*, Pflügers Arch f. d. ges. Physiol. 1915, Abb. 4, S. 31, Abb. 5; S. 32. — *E. Weber*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. S. 297, Abb. 2a; S. 318, Abb. 3b; S. 322, Abb. 5a; 6a; S. 334, Abb. 2b usw.

Auswertung der Kontrollausschläge mit den Schwankungen des Pl. nicht möglich, da die an sich geringen Lageveränderungen zu kompliziert sind, um einfache Vergleiche zuzulassen, zumal ja auch nur ein Teil der im Pl. möglichen Bewegungen mit den Kontrollen erfaßt werden kann. Man hätte ja sonst aus dem Vergleich der pl. Ausschläge von willkürlich hervorgerufenen Unterarmbewegungen mit denen bei der

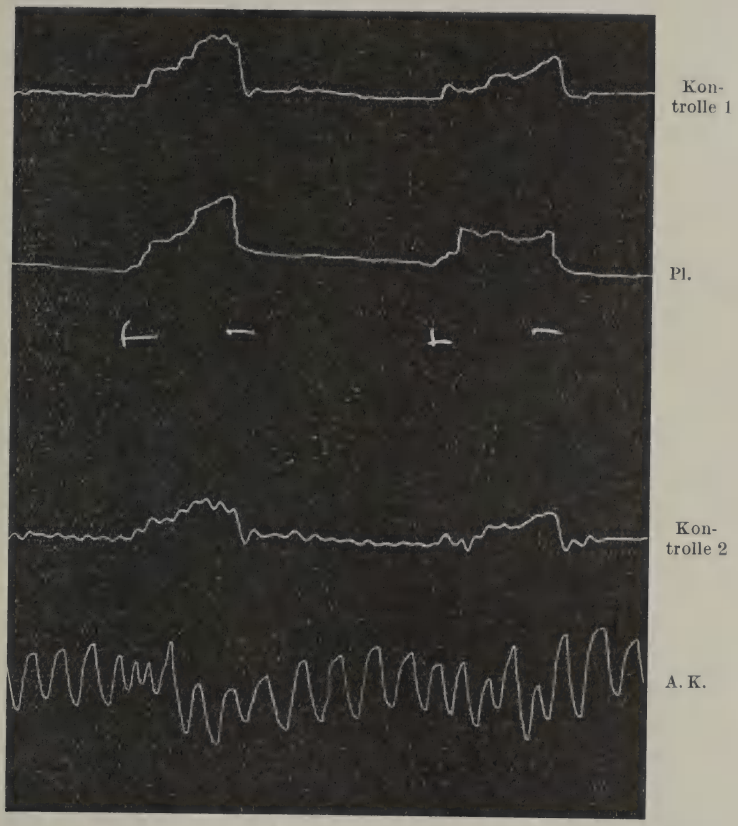


Abb. 7. Arbeitskurven am abgeschnürten Arm. (Von + bis — Fußarbeit.)

Fußarbeit einen Rückschluß auf das tatsächliche, durch reine Blutverschiebung während der Fußarbeit erzeugte Pl. ziehen können. Es läßt sich also mit Sicherheit auf diese Weise *nicht* feststellen, ob und in welchem Ausmaß außer den durch Mitbewegungen erzeugten Veränderungen des Pl. *auch noch wirkliche Blutverschiebungen* an der Gestaltung der Arbeitskurve beteiligt sind. Ich habe auch pl. Kurven erhalten bei ruhigen Kontrollen, aber leider ist damit nicht bewiesen, daß auch keine Bewegungen stattgefunden haben, zumal Hand- und Fingergelenkbewe-

gungen noch nicht ausgeschaltet sind. Technisch läßt sich also das Problem der pl. Armregistrierung bei der isolierten Fußarbeit auch mit unseren Kontrollen noch nicht ganz lösen und ich bezweifle, daß das überhaupt möglich ist. U. E. genügt allein aber schon die Tatsache, daß trotz aller Kautelen und der Ellenbogenstütze doch noch *unwillkürliche Bewegungen* in den *scheinbar ruhig daliegenden Arm* ausgeführt werden, um berechtigte Zweifel an der praktischen Verwertbarkeit der pl. Methode zu haben.

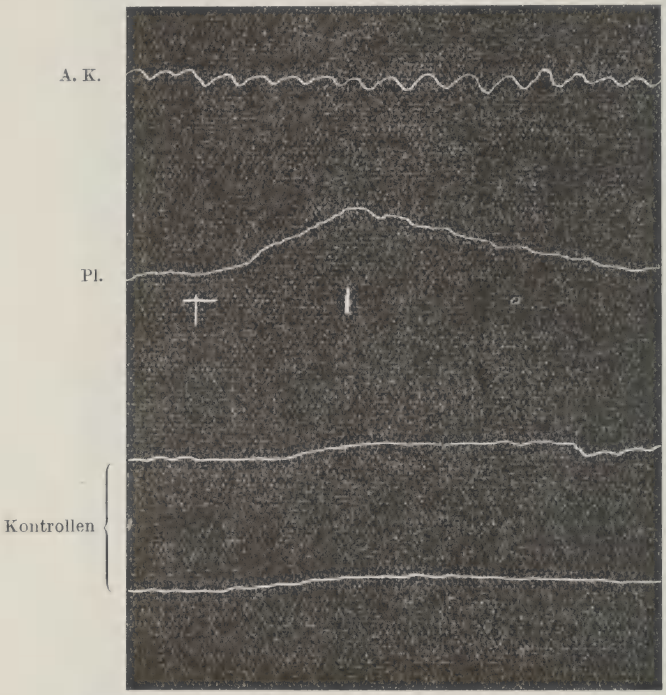


Abb. 8. Arbeitskurve am abgeschnürten Arm.

Um nun aber auch noch den Einwand zu entkräften, daß durch unsere Kontrolle vielleicht doch nicht allein die Lageveränderungen aufgezeichnet wurden, haben wir noch *Arbeitsversuche bei völlig abgeschnürtem Arm* gemacht. Wenn kein Blut mehr in den pl. Arm gelangt, so können Blutverschiebungen bzw. Vasomotorenwirkungen selbstverständlich keine Rolle spielen. Alle nunmehr aufgezeichneten Niveaubewegungen des Pl. mußten also nur auf Mitbewegungen bzw. Lageveränderungen beruhen. Wie nun Kurve 7 und 8 zeigt, treten *bei der Fußarbeit genau die gleichen schönen Arbeitskurven* auf — natürlich ohne Pulse — die wir sonst zu sehen gewohnt sind, und die stets auf Blutverschiebungen bezogen werden. Ich habe diese Abschnürversuche viele Male wiederholt, eigentlich in allen pl. Versuchen der letzten Ver-

suchereihe, und mich immer wieder davon überzeugen können, daß auch am abgeschnürten Arm alle möglichen Niveauveränderungen eintreten. Allerdings muß ich doch bemerken, daß diese nicht immer im gleichen Ausmaß und gleicher Stärke auftreten wie die vorher rite geschriebenen Arbeitskurven am normal durchbluteten Arm. Es machte daher den Eindruck, als ob neben den Armbewegungen auch noch Blutverschiebungen an der Gestaltung des Pl. eine Rolle spielen. Aber welchen Anteil die Bewegungen haben und welchen die Blutverschiebungen, das läßt sich natürlich aus solchen Vergleichen nicht sagen. Das eine beweisen jedoch all meine Kontroll- und Abschnürversuche, daß *Bewegungen des pl. Armes trotz aller Vorsichtsmaßregeln eine weit größere Rolle spielen, als allgemein angenommen wird.*

Von diesem Gesichtspunkte aus wird uns auch die Mannigfaltigkeit der pl. Kurven erklärlich. *Reaktive Blutverschiebungen können an dem wechselvollen Befunde kaum schuld sein, schon weil eine solche Variabilität den im allgemeinen gesetzmäßigen Ablauf eines reaktiven Vorganges widerspricht. Die Ursache dafür ist vielmehr in erster Linie in den Fehlerquellen der pl. Arbeitsmethode an sich zu suchen und auf die vielgestaltigen Lage- und Haltungsveränderungen bzw. Mitbewegungen während der isolierten Fußarbeit zu beziehen. Auf Grund dieser Feststellung müssen wir auch die Webersche Funktionsprüfung des Herzens als klinisch verwertbare Methode ablehnen.*

Die vorliegenden Untersuchungen wurden mit Unterstützung der Rockefeller-Foundation ausgeführt, für die ich auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen möchte.

Literatur.

Bruns, O., Münch. med. Wochenschr. **7**. 1919. — *Brahn*, Philos. Studien **18**. 1901. — *Dünner*, Berl. klin. Wochenschr. **24**. 1917; **2**. 1919; Zeitschr. f. klin. Med. **85**. 1917; Ther. d. Gegenw., Dez. 1917. — *Goldscheider*, Dtsch. med. Wochenschr. **1** u. **32**, S. 1087. 1922. — *Klemperer*, Grundriß der klin. Diagnostik. Berlin 1923. — *Kimura*, Arch. f. Hygiene **98**. 1922. — *Fr. Kraus*, Insuffizienz des Kreislaufapparates, in Kraus-Brugsch, Spez. Pathol. u. Therapie **4**. 1923. — *Liebesny* u. *Scheminsky*, Wien. Arch. f. klin. Med. 4. 1922. — *Lehmann*, Körperliche Äußerungen psychischer Zustände **1—3**. Leipzig 1899—1905. — *Martius*, Beitr. z. Psychol. u. Philosoph. **1**. 1905. — *Matthes*, Lehrb. d. Differentialdiagnose innerer Krankheiten. 1923. 4. Aufl. Berlin. — *Müller, Robert*, Zeitschr. f. Psychol. **30**. 1902. — *Romberg*, Lehrb. d. Herzkrankheiten. 1923, 3. Aufl. — *Schackwitz*, Arch. f. d. ges. Psychol. **26**. 1913. — *Schirokauer*, Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therapie **22**. 1918; Zeitschr. f. klin. Med. **90**. 1920. — *Straub, H.*, Ergebn. f. inn. Med. u. Kinderheilk. **25**, 1924. — *Weber, E.*, Arch. f. Physiol. 1909, 1914; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Ther. **18**, 1916; Dtsch. med. Wochenschr. 1918; Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1919; Dtsch. med. Wochenschr. **27** u. **32**. 1922; Der Einfluß psychischer Vorgänge auf den Körper. Berlin 1910. — *Weber, E.*, u. *Sperling*, Dtsch. med. Wochenschr. **9**. 1920.

(Aus der I. medizinischen Universitätsklinik der Charité, Berlin. — Direktor: Geh.-Rat *His*.)

Über die Beeinflußbarkeit der Hypophysenhinterlappenextrakte.

Von

Prof. **H. Zondek** und Dr. **H. Bernhardt.**

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 27. Oktober 1924.)

Während man bis vor kurzem die Wirkung der Inkrete als eine unter allen Umständen gleichgerichtete ansah und allgemein von der Hormonwirkung schlechterdings sprach, wurde durch die Mitteilung von *H. Zondek* und *T. Reiter*[1]) bekannt, daß der Effekt der innersekretorischen Stoffe nicht unter allen Bedingungen der gleiche, vielmehr unter anderem abhängig sei von der physiko-chemischen Beschaffenheit des Milieus, in dem die Substanzen zur Wirkung gelangen. Diese „Relativität der Hormonwirkung" wurde seinerzeit für das Schilddrüsenhormon an der Hand des Tierexperiments gefunden. *Zondek* und *Reiter* führten den Nachweis, daß die Tyroxinwirkung durch die jeweilige Kombination mit Kalium und Calcium variabel ist; *Zondek* und *Ucko*[2]) zeigten, daß der Kreis der Elektrolyte, welche die Schilddrüsenwirkung zu verändern imstande sind, sich auch auf die Wasserstoffionen erstrecke.

Es lag nun nahe zu prüfen, ob und inwieweit auch beim Menschen der Nachweis einer Veränderlichkeit der Hormonwirkung durch die genannten Elektrolytbindungen möglich sei.

Wir gingen dabei von der Prüfung der Hypophysenhinterlappenpräparate aus, da hierfür, wie bekannt, ein geeignetes und leicht faßbares Testobjekt in Form der Diuresekurve zur Verfügung steht.

Es ist bekannt, daß die Hypophysenhinterlappenpräparate sowohl beim Menschen als auch beim Tier im Sinne einer Diuresehemmung und Konzentrationssteigerung wirken, wobei es namentlich beim Menschen zu einer stark vermehrten, prozentualen Ausscheidung von Koch-

---

[1]) *H. Zondek* und *T. Reiter*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 29 und Zeitschr. f. klin. Med. **99**, 139. 1923.

[2]) *H. Zondek* und *H. Ucko*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 29, S. 1752.

salz, Stickstoff, Phosphorsäure usw. kommt [*Frey* und *Kumpiess*[1]), *v. d. Velden*[2]), *Eisner*[3]) u. a.].

Auch beim Diabetes insipidus-kranken Menschen tritt ein ähnlicher Effekt deutlich zutage, wobei wir bemerken möchten, daß nach unseren Erfahrungen das von der Firma Passek in Hamburg in den Handel gebrachte Physormon, nächst ihm Pituglandol und Pituitrin sehr wirksam sind, während der Einfluß des Hypophysins und Hypophens relativ gering ist.

Es handelte sich für uns um die Fragen:

1. Wie gestaltet sich die Wirkung der Hypophysenhinterlappenpräparate an und für sich beim Diabetes insipidus-Kranken und beim gesunden Menschen?

2. Ist die Wirkung der Substanz variabel bei verschiedener Elektrolytbindung, und in welchem Sinne geschieht dies?

Die Versuchsanordnung bei den Diabetes insipidus-Kranken war folgende: Die Patientinnen wurden nach eingehender Unterweisung angehalten, früh nüchtern von 6 Uhr an bis 1 Uhr mittags ihren Urin stündlich getrennt aufzufangen. Dabei blieben sie bis 1 Uhr mittags nüchtern. Die einzelnen Urinportionen wurden gemessen und auf ihr spezifisches Gewicht, ferner ihren Gehalt an Stickstoff, Kochsalz und Phosphorsäure untersucht. Nach einigen Tagen wurde derselbe Versuch wiederholt, nur wurden den Patientinnen diesmal um 8 Uhr 2 Ampullen Physormon intravenös appliziert. In weiteren Versuchen, die stets genügend weit auseinanderlagen, wurden um 8 Uhr vormittags 2 Ampullen Physormon kombiniert mit 100 mg Kaliumchlorid (in 10 proz. Lösung) und weiterhin mit 150 mg Calciumchlorid (ebenfalls in 10 proz. Lösung) verabfolgt. Dabei wurde stets zunächst der Inhalt der Ampullen in eine 5 ccm Rekordspritze aufgezogen, sodann die Salzlösung (1 ccm der 10 proz. KCl-Lösung oder $1^1/_2$ ccm der 10 proz. $CaCl_2$-Lösung) nachgezogen, darauf der Inhalt gut durch Schütteln gemischt und sofort injiziert; in jedem Falle wurde längeres Einwirken der Salzlösungen auf das Physormon in vitro vermieden. In 2 Versuchen gaben wir das Physormon und die 150 cmg $CaCl_2$ getrennt gleichzeitig intravenös (rechter und linker Arm). Die intravenösen Injektionen wurden von den Diabetes insipidus-Kranken fast ohne Ausnahme gut vertragen; einige Male traten für kurze Zeit Sensationen im Unterleib auf, häufiger kurzdauernde Kopfschmerzen.

Diese Versuche haben wir an 2 Diabetes insipidus-Kranken, deren Krankengeschichte in folgendem kurz mitgeteilt seien, durchgeführt.

1. Frl. G., 25jährig, als Kind Rachitis, mit 22 Jahren leichter Lungenkatarrh. Ende 1922 Trauma, es flog ihr ein Eisenriegel gegen die Nasenwurzel. Seit dieser Zeit leidet Pat. unter Kopfschmerzen und hat seit März 1923 dauernd starken Durst, der sie äußerst belästigt und bisher nicht zu beeinflussen war. Im September 1923 trat sie in unsere Beobachtung. Der Befund an den inneren Organen war normal, auch das Nervensystem, Auge (Fundus, Sehschärfe, Perimetrie) o. B. Sella turcica o. B. Urin wasserhell, dünn, spez. Gew. 1002 bis 1004, 6—8 Liter

[1]) Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **2**.
[2]) Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 2083.
[3]) Dtsch. Arch. f. klin. Med. **120**, 438. 1916 und Therapie d. Gegenw. 1916, S. 289.

täglich. Trotz Zufuhr von 10 g NaCl bleibt das spezifische Gewicht fast unverändert. Blutwerte: Hb. 80%, Erythrocyten 4,2 Mill., Leukocyten 6600. Differentialbild normal. Blut $\delta = -0{,}54$, NaCl im Blutserum = 0,6%, Blutzucker = 0,105%. Patientin kann auch bei strengstem Dursten nicht höher als bis zum spez. Gew. von 1005 konzentrieren.

2. Frau Fr., 48 Jahre, früher immer gesund, hat seit Anfang 1921 Schmerzen in der linken Gesichtshälfte, allmählich fortschreitende Verschlechterung, 1922 linksseitige Ptosis, 1923 starke linksseitige Ohrenschmerzen, Sehkraft ließ links stark nach, im Munde entwickelte sich links hinten oben eine Geschwulst. In der Nervenklinik, wo sie im Juni 1924 aufgenommen wurde, wurde eine anscheinend von der Kieferhöhle ausgehende destruierend wachsende Geschwulst erkannt, die auch auf die Schädelbasis übergegriffen hatte. Nach 3 Röntgenbestrahlungen trat zwar Besserung ein, aber es stellte sich plötzlich starker, nicht zu unterdrückender Durst ein. Pat. entleerte pro Tag 6—7 Liter Urin. Deshalb Verlegung zur inneren Klinik. Es bestand ein echter Diabetes insipidus. Harnkonzentration nicht über das spez. Gew. 1007 möglich. Pat. konnte noch etwa 2 Monate ambulant beobachtet werden, der Diabetes insipidus ist in dieser Zeit nicht abgeklungen.

Versuchsergebnisse.

Der Kürze halber geben wir nur eine der zahlreichen Versuchsserien, die wir bei der Pat. Gr. erhielten, wieder.

Tabelle 1. Frl. Gr. Vorversuch ohne jede Injektion.

Zeit	Harnmenge ccm	Spez. Gew.	Stickstoff %	Stickstoff Menge g	NaCl %	NaCl Menge g
6—7 Uhr	720	1001	0,058	0,418	0,172	1,24
7—8 „	650	1001	0,047	0,306	0,210	1,365
8—9 „	610	1002	0,055	0,336	0,321	1,958
9—10 „	520	1002	0,061	0,317	0,362	1,882
10—11 „	480	1002	0,072	0,346	0,381	1,829
11—12 „	560	1003	0,080	0,448	0,400	2,24
12—1 „	470	1002	0,071	0,334	0,373	1,753

Tabelle 2. Frl. Gr. Pat. erhält 8 Uhr 2 Amp. Physormon intravenös.

Zeit	Harnmenge ccm	Spez. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge g	NaCl %	NaCl Menge g	Phosphorsäure %	Phosphorsäure Menge g
6—7 Uhr	650	1001						
7—8 „	450	1001	0,050	0,225	0,222	0,999	0,008	0,036
8—9 „	150	1007	0,118	0,177	0,690	1,035	0,025	0,0375
9—10 „	260	1006	0,14	0,364	0,796	2,070	0,024	0,062
10—11 „	295	1004	0,105	0,310	0,526	1,552	0,014	0,0413
11—12 „	250	1003	0,098	0,245	0,515	1,288	0,015	0,0375
12—1 „	340	1004	0,112	0,381	0,468	1,591	0,021	0,071

Tabelle 3. Frl. Gr. Patientin erhält 8 Uhr vorm. 2 Amp. Physormon + 1 ccm einer 10% KCl-Lösung intravenös.

Zeit	Harnmenge ccm	Spez. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge g	NaCl %	NaCl Menge g	Phosphorsäure %	Phosphorsäure Menge g
6—7 Uhr	395	1002	0,053	0,209	0,293	1,157	0,017	0,067
7—8 „	500	1001	00,35	0,175	0.210	1,050	0,011	0,055
8—9 „	85	1010	0,272	0,231	1,24	1,054	0,046	0,039
9—10 „	215	1007	0,139	0,299	0,666	1,432	0,024	0,052
10—11 „	270	1005	0,113	0,305	0,526	1,422	0,021	0,057
11—12 „	170	1004	0,150	0,255	0,503	0,855	0,026	0,044
12—1 „	200	1004,5	0,153	0,306	0,526	1,052	0,031	0,062

Tabelle 4. Frl. Gr. Patientin erhält 8 Uhr vorm. 2 Amp. Physormon + 1,5 ccm einer 10% $CaCl_2$-Lösung intravenös.

Zeit	Harnmenge ccm	Spez. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge g	NaCl %	NaCl Menge g	Phosphorsäure %	Phosphorsäure Menge g
6—7 Uhr	760	1001	0,063	0,479	0,164	1,246	0,015	0,114
7—8 „	760	1001	0,027	0,205	0,21	1,596	0,014	0,106
8—9 „	560	1004	0,060	0,336	0,538	3,013	0,011	0,062
9—10 „	335	1004	0,063	0,211	0,597	2,000	0.011	0,037
10—11 „	480	1003	0,048	0,230	0,363	1,742	0,013	0,062
11—12 „	560	1003	0,052	0,291	0,374	2,094	0,014	0,078
12—1 „	510	1002	0,046	0,235	0,351	1,790	0,009	0,046

Tabelle 5. Frl. Gr. Patientin erhält 8 Uhr vorm. am linken Arm intravenös 1,5 ccm einer 10% $CaCl_2$-Lösung und am rechten Arm 2 Amp. Physormon intravenös.

Zeit	Harnmenge ccm	Spez. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge g	NaCl %	NaCl Menge g	Phosphorsäure %	Phosphorsäure Menge g
6—7 Uhr	880	1002	0,078	0,686	0,152	1,338	0,018	0,158
7—8 „	750	1003	0,053	0,398	0,187	1,403	0,013	0,098
8—9 „	200	1005	0,144	0,288	0,666	1,332	0,010	0,020
9—10 „	120	1009	0,267	0,320	0,901	1,081	0,015	0,018
10—11 „	185	1007	0,228	0,422	0,538	0,995	0,017	0,031
11—12 „	55	1007	0,399	0,219	0,550	0,303	0,024	0,013
12—1 „	100	1006	0,316	0,316	0,351	0,351	0,030	0,030

Besonders deutlich tritt der Unterschied der Wirkung des Physormons allein gegenüber der Kombination mit K bzw. Ca hervor, wenn man die Prozentgehalte der einzelnen Urinportionen in Kurvenform wiedergibt (s. Kurve 1—3).

Aus den vorstehenden Tabellen ist ersichtlich, daß bei der angegebenen Anordnung die Kombination des Physormons mit K dessen

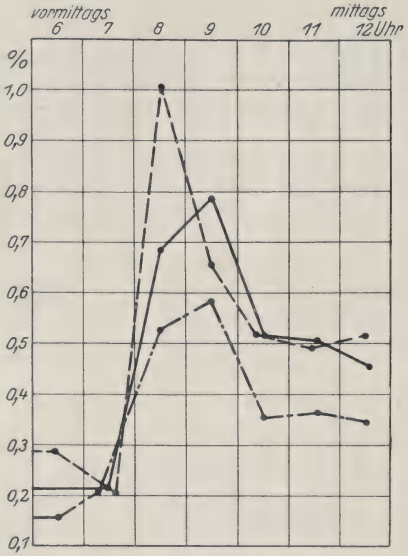


Abb. 1. Kochsalzkurve.
– – Physorm. + K. —— Physorm.
– · Physorm. + Ca.

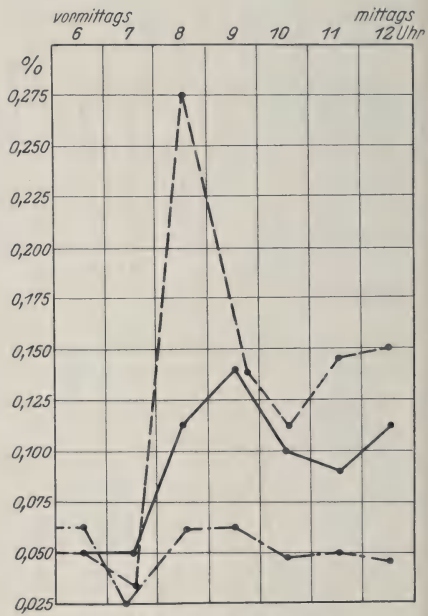


Abb. 2. Stickstoffkurve.
– – Physorm. + K. —— Physorm.
– · Physorm. + Ca.

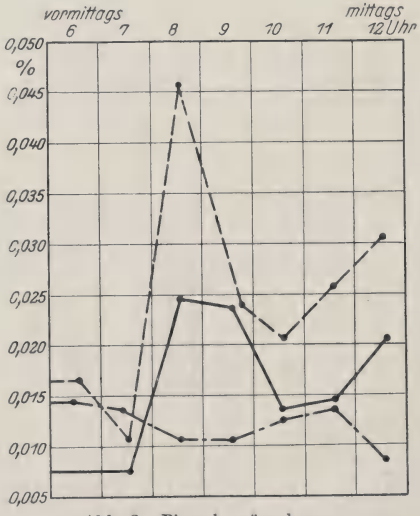


Abb. 3. Phosphorsäurekurve.
– – Physorm. + K. —— Physorm.
– · Physorm. + Ca.

Wirkung steigert, die Kombination mit Ca dagegen sie stark hemmt, unter Umständen sogar völlig aufhebt. Auch subjektiv fühlten die Patienten den Unterschied. Nach den Physormon-Calciuminjektionen erklärten sie fast stets, daß es nicht die richtige Spritze gewesen sei, da sie ihr Durstgefühl fast unverändert behalten hätten. Nebenbei sei erwähnt, daß die Injektion der Salzlösungen allein keinen Einfluß auf die Diurese ergab.

Wir haben außerdem, da uns nur zwei Diabetes-insipidus-Kranke zur Verfügung standen, an einer Reihe normaler Versuchspersonen

die Wirkung des Physormons und seiner Kombination mit Ca bzw. K studiert. Wir nahmen bei den betreffenden Personen zu diesem Zweck den Wasserversuch nach *Volhard* vor, ließen sie von $^1/_2$8—8 Uhr vorm. 1 l Flüssigkeit trinken u. dann von 8—12 Uhr stündl. Urin lassen. In einem zweiten Wasserversuch derselben Anordnung erhielten die betr. Personen um 8 Uhr vorm. (also am Ende des Trinkens) eine Ampulle Physormon intravenös, in einem weiteren Versuch Physormon, kombiniert mit 150 mg $CaCl_2$ in 10 proz. Lösung. Auch hier zeigten sich deutliche Unterschiede. Leider wurden die intravenösen Physormoninjektionen von den Gesunden nicht gut vertragen, besonders nach Physormon + KCl-Darreichung stellten sich oft starke Leibschmerzen, Übelkeiten usw. ein, so daß hier von größeren Versuchsreihen Abstand genommen werden mußte. Eine Versuchsreihe sei hier angeführt.

Tabelle 6.

Fr. K. Wasserversuch nach Volhard. Zwischen $^1/_2$8 bis 8 Uhr vorm. wird 1 l getrunken, keine Injektion.

Zeit	Menge ccm	Spez. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge g
6—7 Uhr	10	?	1,19	0,119
7—8 „	160	1008	0,319	0,510
8—9 „	510	1002	0,084	0,428
9—10 „	600	1003	0,1036	0,622
10—11 „	110	1012	0.347	0,382
12—12 „	70	1018	0,591	0,414
12—1 „				

Tabelle 7.

Fr. K. Wasserversuch nach Volhard. Zwischen $^1/_2$8 und 8 Uhr wird 1 l getrunken, 8⁰ Injektion von 1 Amp. Physormon intravenös.

Zeit	Menge ccm	Spez. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge g
6—7 Uhr	40	1022	1,14	0,456
7—8 „	130	1010	0,431	0,660
8—9 „	120	1012	0,328	0,394
9—10 „	80	1020	0,554	0,443
10—11 „	110	1020	0,471	0,518
11—12 „	85	1016	0,515	0,438
12—1 „	115	1010	0,378	0,435

Tabelle 8.

Fr. K. Wasserversuch nach Volhard. Zwischen $^1/_2$8 und 8 Uhr wird 1 l getrunken, 8 Uhr Injektion von 1 Amp. Physormon + 1,5 ccm einer 10% CaCl-Lösung intravenös.

Zeit	Menge ccm	Spez. Gewicht	Stickstoff %	Stickstoff Menge g
6—7 Uhr	40	1022	0,69	0,276
7—8 „	250	1008	0,21	0,525
8—9 „	190	1010	0,347	0,659
9—10 „	130	1014	0,322	0,419
10—11 „	140	1012	0,314	0,440
11—12 „	90	1012	0,358	0,322
12—1 „	110	1010	0,316	0,348

In Ergänzung unserer Untersuchungen am Menschen wurde auch der Frage der Beeinflußbarkeit der Hypophysenextrakte im Tierexperiment näher getreten. Zu diesem Zwecke verwandten wir Hündinnen. Die Tiere bekamen früh-

morgens nüchtern zunächst 300 ccm (200 ccm bei kleineren Tieren) Wasser durch den Magenschlauch appliziert. Nach $1^1/_2$ Stunden wurden sie katheterisiert, was meist ohne erhebliche Schwierigkeiten möglich war. Nun wurden wiederum 500 ccm Wasser (400 ccm bei kleineren Hunden) durch den Magenschlauch appliziert und die Tiere darauf in einen Stoffwechselkäfig gebracht. Nach $2^1/_2$ oder 3 Stunden wurden die Tiere katheterisiert. Eine große Reihe von Vorversuchen zeigte, daß für den einzelnen Hund die Menge des in $2^1/_2$ Stunden bzw. 3 Stunden ausgeschiedenen Urins ziemlich konstant war. So schwankte sie bei Tier L. in vier Versuchen nur um 30 ccm. In weiteren Versuchen wurde nun analog den Untersuchungen am gesunden Menschen eine Ampulle Physormon oder eine der oben angegebenen Kombinationen gegeben, und zwar bevorzugten wir besonders die Mischung von einer Ampulle Physormon mit 200 mg $CaCl_2$ in $2^1/_2$ proz. Lösung. Auch hier wurde stets in der Rekordspritze (10 ccm-Spritze) gemischt und sofort — allerdings hier subcutan — injiziert. Die Injektionen fanden stets sofort nach der Zufuhr der 500 bzw. 400 ccm Wasser statt, sie wurden gut vertragen, Nekrosen niemals beobachtet. Auch bei diesen Hundeversuchen traten deutliche Unterschiede zutage, so schied z. B. der Hund I im normalen Wasserversuch von den 500 ccm Wasser in 3 Stunden 270—290 ccm aus (spez. Gew. 1022—1025), nach Darreichung von Physormon nur 80—100 ccm (spez. Gew. 1050—1060). Nach Physormon + 200 mg $CaCl_2$ dagegen 180—210 ccm (spez. Gew. 1032—1036).

Es ist wichtig zu betonen, daß bei Wiederholung der Versuche die hemmende Wirkung des Calciumchlorids mehr und mehr abnimmt, in einigen Versuchen trat sogar eine Verstärkung der Physormonwirkung bei Kombination mit Ca zutage. Die Exstirpation der Schilddrüse hatte an sich keinen Einfluß auf diese Versuche. Bei einem der Hunde trat nach der Thyreoidektomie eine schwere Tetanie auf. Hier zeigten sich besonders deutliche Unterschiede. Im reinen Wasserversuch schied das Tier meist überschießend aus: nach $2^1/_2$ Stunden etwa 500—550 ccm (spez. Gew. 1004), nach Physormon 180 ccm (spez. Gew. 1014), nach Physormon + Calcium 420 ccm (spez. Gew. 1005).

In späteren Versuchen nahm aber auch hier die hemmende Wirkung des Ca. ab, schaltete man jedoch zwischen den Versuchen Pausen von etwa 3 Wochen ein, so war der Calciumeinfluß fast in dem gleichen Maße wie im Anfang vorhanden. Auch bei den Hundeversuchen zeigte sich, daß getrennte Injektionen des Physormons und des $CaCl_2$ die Wirkung des letzteren gar nicht zur Geltung kommen ließ, außer wenn es sich um sehr große Calciumdosen handelte. Im ganzen verfügen wir über etwa 50 Versuche an 4 Hündinnen.

Wenn wir von einer Variabilität der Physormonwirkung sprechen, so sind wir uns darüber im Klaren, daß die Variationsmöglichkeiten der Hypophysenhinterlappenextrakte mit den von uns gefundenen Ausschlägen nicht

erschöpft sind. Man kann nach unseren Erfahrungen mit einer andersartigen Dosierung von K und Ca zu anderen Ergebnissen gelangen, und es ist sicher, daß man die Vorgänge, die sich tatsächlich an der menschlichen oder tierischen Zelle abspielen, alles weniger als schematisch auffassen darf. Uns kam es darauf an zu zeigen, daß auch die Hypophysenhinterlappenpräparate wie die Schilddrüsenstoffe in ihrer Wirkung modifizierbar sind.

Es ist die Frage, wie man sich die Art und Weise der Einwirkung der Elektrolyte auf das Hormon, im Speziellen auf das Hypophysenhinterlappensekret vorstellen soll. Wir halten es für wahrscheinlich, daß wir durch die Kombination in vitro das in kolloidaler Form gelöste Hormon in einer Weise verändern, die den Veränderungen nahe kommt, die die Hormone physiologischerweise hinsichtlich ihres Kolloidzustandes an der Zelle erfahren. Wir verweisen hier auf das über das hormonale Regulationssystem an anderer Stelle Ausgeführte (*H. Zondek*, Probleme der inneren Sekretion, Dtsch. med. Wochenschr. 1924).

So ist es wohl zu erklären, daß wir von der Norm abweichende Hormonwirkungen nur dann feststellen konnten, wenn wir das betreffende Präparat mit dem Elektrolyt kombiniert gleichzeitig verabfolgten. Wenn *H. Hoffmann*[1]) paradoxe Pituglandolwirkung in einem Teil der Versuche sowohl hinsichtlich der von ihm gefundenen Vermehrung des Gesamtmagenvolumens, als auch hinsichtlich der Diurese auch dann eintreten sah, wenn er der Darreichung des Extraktes die intravenöse Injektion von Calciumchlorid kurze Zeit vorausschickte, so liegt das an der außerordentlichen Größe der verwendeten Calciumdosis, von der man sich wohl vorstellen kann, daß auch sie in der Lage ist, die Zellmembran, an der das Hypophysensekret spezifisch angreift, kolloidchemisch so zu verändern, daß das Hormon nun anderen physikalisch-chemischen Bedingungen begegnet. Im übrigen haben auch wir in unseren Hundeversuchen den Eindruck gehabt, daß die Vorbehandlung der Tiere mit großen Calciumdosen (intravenös) abnorme Hormonwirkung zur Folge hat. Bemerkenswert und im Hinblick auf *Zondeks* Theorie der Hormonwirkung wichtig erscheint die schon vor einer Reihe von Jahren von *I. A. Campell*[2]) festgestellte Tatsache, daß sich durch Variation des Calciumgehalts der bei den Versuchen verwendeten Ringerlösung eine direkte Umkehrung der Pituitrinwirkung auf Arterienstreifen erzielen läßt.

Zusammenfassend läßt sich wohl aus den Ergebnissen unserer Versuche der Schluß ziehen, daß der Angriffspunkt auch des Hypophysenhinterlappensekretes ein peripherer ist und daß dem Körper die Möglichkeit zur Verfügung steht, die Wirkung der Hypophysensekrete an der Zelle den jeweiligen Bedürfnissen entsprechend zu modifizieren.

[1]) *H. Hoffmann*, Der Einfluß von Hinterlappenextrakten der Hypophyse auf die Wasserabscheidung des Mageninnern. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **12**. 1921.

[2]) *I. A. Campell*, Quart. journ. of exp. physiol. 1911, Nr. 4, S. 1.

(Aus der therapeutischen Hospitalklinik der Universität Tiflis [Georgien]. — Direktor: Prof. Dr. med. *S. Wirssaladse.*)

Zur Indikation der intravenösen Chinininjektion bei Malaria.

Von

Prof. **S. Wirssaladse.**

(*Eingegangen am 1. Dezember 1924.*)

Bei der großen Vielfältigkeit der Anwendungsmethoden der Chininsalze bei Malaria — ein sicheres Zeichen von ungenügender Erforschung und Begründung der klinischen Behandlung und Pharmakotherapie der Malaria — möchte ich die Aufmerksamkeit der Kliniker auf die Methode der intravenösen Chinininjektion, die zuerst von *Baccelli*[1]) im Jahre 1890 bei perniziöser Malaria empfohlen wurde, wieder lenken. Wie bekannt, ist diese Methode bis jetzt weder genügend klinisch begründet und auf Grund genügenden Materials beleuchtet, noch hat sie in der Praxis sogar in Malariagegenden weitere Verbreitung gefunden. Mit anderen Worten gesagt, man findet in der Literatur in dieser Frage sehr wenig klinisch gut begründete Arbeiten. — So z. B. gibt *Genevrier*[2]) in einer der neuesten Arbeiten ein sehr günstiges Urteil über die intravenöse Chinininjektion: „Il faut poser comme axiome: Paludisme-Intraveineuse permet la sterilisation rapide et definitive du paludisme, evitant ainsi toute complication et toute contagion." Es ist nur zu bedauern, daß der Autor vollständig verschweigt, über welches klinische Material er persönlich verfügte und welche konkreten Beobachtungen ihn zu solch einem bestimmten Urteil veranlaßten. Dieses Urteil fordert jedoch in einigen Teilen, wie wir weiter sehen werden, zu ernster Widerlegung heraus.

Sowohl der ausführliche Leitfaden von *Ruge*[3]) über Malaria, als auch das Pharmakotherapeutische Traktat von *Manquat*[4]) erwähnen nur ganz kurz die Methode von *Baccelli*, führen sein erstes Rezept der Chininlösung zur intravenösen Injektion an und bemerken nur im allgemeinen, daß die Methode gute Resultate gibt. Auch *V. Schilling*[5]) erwähnt u. a. die häufige lebensrettende Anwendung der intravenösen Chinininjektion bei den schweren, chininresistenten Fällen der cilicischen Malaria, besonders bei komatösem Zustande oder Parasitenüberschwemmung des Blutes; er gebraucht das vom Hamburger Tropeninstitut inaugurierte Urethanchinin in Dosen von 0,5—1,0 g mit Kochsalzinfusion in „entsprechender Menge" als Einleitung vor der verstärkten oralen Therapie und kombiniert mit Salvarsan. *Ziemann*[6]) behandelt in seiner bekannten

Arbeit über Malaria etwas ausführlicher die intravenöse Chinininjektion nach der Methode von *Baccelli*. *Laveran*[7]) ist ein überzeugter Gegner der Methode und hält sie für absolut überflüssig. Das Resultat solcher nebensächlichen Behandlung der Methode ist, daß einige Kliniker sie vollständig mißachten, die anderen sie schablonenmäßig und ohne jegliche Kritik fast in jedem Falle von Malaria anwenden, die dritten endlich sehr traurige Resultate bei falscher Anwendung der Methode erhalten.

Außer den von *Jammes* (Lit. 6, S. 361) beobachteten zwei Fällen sind mir von anderen Beobachtern veröffentlichte Todesfälle von Malariakranken nach intravenöser Anwendung stark konzentrierter Chininsalzlösungen nicht bekannt.

Da ich in dieser Frage eine genügende klinische Erfahrung besitze und auf Grund eigener Beobachtungen die intravenöse Chinininjektion für eine in hohem Grade nutzbringende Methode der Malariatherapie halte, so will ich in vorliegender Arbeit die von mir gebrauchte Art der Anwendung beschreiben und genau die Indikation formulieren.

Vorher jedoch will ich mit ein paar Worten die Malaria in Georgien und den Bestand der therapeutischen Kranken und unter diesen auch der Malariakranken in dem von mir geleiteten Hauptkrankenhause der Republik für die Jahre 1920, 1921 und 1922 (bis November) charakterisieren.

In diesem Zeitraum habe ich systematisch die intravenöse Injektion bei streng begrenzten Indikationen angewandt.

Die Malaria hat in Georgien, wie überall in anderen Staaten, nach dem Weltkriege stark zugenommen, und das sowohl im Sinne einer starken Erhöhung der Zahl der Erkrankungen, als auch der Schwere ihrer einzelnen Formen. Im Jahre 1921 z. B. erreichte die Zahl der Erkrankungen bei einer Einwohnerzahl von 2 Millionen ungefähr die Ziffer von 400 000. Die Stadt Tiflis wurde zu einem stark malaria infizierten Ort, obgleich früher nur einige ihrer Vororte zu den wenig verseuchten zählten. Früher bezeichnete man hier als starke Malariainfektion eine solche, bei welcher man im Gesichtsfeld des Mikroskopes etliche Parasiten fand, in den letzten Jahren jedoch wurden nicht selten Formen beobachtet, besonders bei tropischer Malaria, wo im Gesichtsfelde man nicht die Parasiten suchen mußte, sondern Erythrocyten, frei von Parasiten, wobei in jedem Erythrocyten mitunter 5—6 ringförmige Formen gefunden wurden. Ebenso fand ich, wie auch andere Beobachter, in diesen Jahren öfter chininresistente Formen als in den vorhergehenden. Gefördert hat in Georgien wie auch sonst überall, die Verstärkung der Malaria sowohl der Aufenthalt der Truppen in stark malariaverseuchten Gegenden, als auch der herabgesetzte Ernährungszustand und die starke Störung des psychischen und physischen Gleichgewichtes der Bevölkerung als Folge der überstandenen Erlebnisse, und nicht zuletzt der stark verminderte Chininverbrauch, ja stellenweise sein vollständiges Fehlen nicht nur zur Prophylaxe, sondern auch zur Behandlung.

In das Hauptkrankenhaus der Republik in Tiflis gelangen die Kranken aus allen Teilen der Republik. Im Jahre 1920 kamen auf 1370 Kranke der therapeutischen Abteilung (mit 100 Betten, wovon 60 zur Klinik gehören) 192 Malariakranke. Es waren krank an: Tertiana 140, Quartana 2, Tropica 37, Tertiana und Tropica 3, Tertiana und Quartana 1.

Intravenöse Chinininjektionen wurden bei 38 Kranken angewandt, im ganzen wurden 172 Injektionen gemacht. Es starben von den Malariakranken 5,2 %.

Im Jahre 1921 lagen in der therapeutischen Abteilung 1861 Kranke, darunter 512 Malariakranke: mit Tertiana 422, mit Quartana 12, mit Tropica 74, mit Tertiana und Quartana 2, mit Tertiana und Tropica 2. Intravenöse Chinininjektionen wurden bei 86 Malariakranken angewandt. Im ganzen wurden 496 Injektionen gemacht. Es starben 2,53 %.

Im Jahre 1922 (bis zum 1. XI.) lagen in der therapeutischen Abteilung 1118 Kranke, darunter 248 Malariakranke: mit Tertiana 82, mit Quartana 8, mit Tropica 102, mit Chronica 36. Intravenöse Injektionen wurden bei 40 Kranken gemacht, im ganzen 153 mal. Es starben an Malaria 7,73 %.

Vom November 1922 bis Mai 1923 wurden noch bei 52 Malariakranken 320 Injektionen gemacht. Für diese Zeit gebe ich keine Ziffern über die Frequenz der therapeutischen Abteilung und führe auch nicht das Verhältnis der intravenös Injizierten zur Gesamtzahl der Malariakranken an.

Somit wurden in den Jahren 1920, 1921 und 1922 (bis November) bei 164 Kranken von 952 Malariakranken 821 intravenöse Injektionen gemacht, d. h. etwas mehr als in $^1/_6$ aller Fälle. Allein diese Zahlen schon zeigen deutlich, daß ich die intravenöse Injektion bei strenger Auswahl der Kranken und nur bei bestimmten Indikationen anwende. Diese Gesichtspunkte wurden auch in den letzten 7 Monaten bei der Behandlung der 52 Malariakranken, denen 320 Injektionen gemacht wurden, streng eingehalten. Folglich wurden in $3^1/_2$ Jahren nach dieser Methode 216 Malariakranke behandelt, denen insgesamt 1141 intravenöse Injektionen gemacht wurden.

Ich wende eine sterile Lösung von 0,5—1,0 Chinini bimuriatici in 40,0—50,0 physiologischer Kochsalzlösung (0,85%) an und injiziere das ganze Quantum auf einmal in die Vena superficialis mediana bei dogmatischer Beobachtung aller Forderungen der chirurgischen Aseptik. Vorher wird in gewohnter Weise oberhalb an der Schulter der Arm mit einem Gummischlauch abgeschnürt, in die angelaufene Vene in der angegebenen Stelle die Nadel der Injektionsspritze eingeführt und nach Austreten von einigen Tropfen Blut die Lösung unter *sehr langsamem Fortbewegen* des Stöpsels der Spritze (von 40,0—50,0) und bei sorgfältiger Kontrolle des Pulses an der freien Hand eingespritzt. — Ich ziehe Chin. bimuriaticum anderen Chininsalzen vor, da das Präparat sich leicht und gut im Wasser löst und zugleich am meisten reines Chinin (83%) enthält.

Ich verordne die einmalige Dosis von 0,5—1,0 in 40,0—50,0 physiologischer Kochsalzlösung aus ganz bestimmten Gründen, die sich auf experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen und klinische Beobachtungen anderer Autoren und meiner selbst stützen. Es ist schon längst experimentell bewiesen, daß Chininsalze ihre spezifische Wirkung sogar bei starker Verdünnung der Lösungen bewahren, nach den alten klassischen Untersuchungen von *Binz*[8]) bei einer Verdünnung von 1 : 20 000.

Andererseits haben die Kliniker längst die Überzeugung gewonnen, daß schwache Chininsalzlösungen überhaupt besser aufgesaugt und vertragen werden. Ganz besonders indiziert ist die Anwendung schwacher Chininlösungen durch die tiefen Veränderungen, die wir bei Malaria in den inneren Organen und besonders im Zentralnervensystem beobachten. Schon längst haben italienische Autoren bei der tropischen Malaria die außerordentliche Überfüllung der Gehirncapillaren, insbesondere der Rindenschicht, mit Plasmodien (ihren Zersetzungsprodukten und Malariapigment) festgestellt, desgleichen die Fettdegeneration von Gefäßendothelien und die manchmal völlige Obstruktion von Capillaren durch losgestoßene und degenerierte Endothelzellen (nach *Dürck*). Durch seine scharfsinnigen pathologisch-anatomischen Untersuchungen: „Über die bei Malaria perniciosa comatosa auftretenden Veränderungen des Zentralnervensystems“[9]) und: „Die pathologische Anatomie der Malaria“[10]) hat *Dürck* frühere Untersuchungen bestätigt und unser Wissen auf diesem Gebiet bedeutend erweitert und vertieft. — „Die ungeheure und exakte Ausfüllung, besonders des zierlichen Netzes der Rindencapillaren“ unterstreichend, stellt er fest: „daß damit eine oftmals außerordentlich ausgebreitete und schwere Erkrankung derjenigen Gefäßzellen einhergeht, welche zunächst und am unmittelbarsten von der Giftwirkung der Plasmodien getroffen werden müssen, nämlich der Endothelien.“ Noch schärfer sind nach *Dürck* die Veränderungen des Endothels in den feinen Venen ausgedrückt. Auch ich habe bei histologischen Untersuchungen des Gehirns nach Malaria tropica comatosa die Veränderung und Auflockerung des Endothels der Gehirncapillaren feststellen können und habe seiner Zeit die verlangsamte Bewegung der infizierten Erythrocyten in den Gefäßen des Gehirns damit in Zusammenhang gebracht. Als Folge der oben erwähnten Gefäßveränderungen sieht man „punktförmige Hämorrhagien in der Gehirnsubstanz“. Hieraus folgt von selbst, daß es bei so ernsten Veränderungen des Gehirnes — solche müssen wir klinisch fast in allen schweren Fällen von tropischer Malaria voraussetzen — in hohem Maße gefährlich ist, in die Vene konzentrierte Lösungen von Chininsalzen zu injizieren, da dieselben aus den Lösungen ausfallen, die Gefäße verstopfen und mitunter, was sehr wahrscheinlich ist, einen schnellen tödlichen Ausgang herbeiführen können.

Deshalb habe ich es mir zur strengen Regel gemacht, unter keinen Umständen stärkere Lösungen als 0,5—1,0 auf 40,0—50,0 Kochsalzlösung anzuwenden.

Die Anwendung noch größerer Flüssigkeitsmengen zur Verdünnung obiger Menge Chinin, z. B. 100,0—200,0, halte ich für vollständig unzulässig, da es unrationell ist, die Gehirngefäße zu sehr anzufüllen und anzuspannen, weil in ihnen die von *Dürck* und anderen Autoren gefun-

denen tiefen Veränderungen vorkommen können. Bei der Möglichkeit eines solchen anatomischen Substrates der Krankheit halte ich für ebenso gefährlich die gleichzeitige Injektion einer großen Flüssigkeitsmenge in die Vene, wie auch die Anwendung konzentrierter Chininsalzlösungen[11]). Deshalb kann ich mich auch nicht mit der Methode von *Werner* einverstanden erklären, der die Injektion von 1,5 Urethanchinin in 200,0 physiologischer Kochsalzlösung empfiehlt, und das um so mehr, da die belebende Wirkung in Fällen von Kollaps bedeutend rationeller erzielt wird, wie wir das weiter unten sehen werden, durch den gewöhnlichen Einguß von physiologischen Salzlösungen. Aus dem oben Gesagten geht selbstverständlich hervor, daß ich mit dem russischen Arzte *Dobrotin*[12]) und mit *Ronald Roß*[13]) nicht einverstanden bin, die 20prozentige Lösungen von Chinin gebrauchen.

Ich habe mich für die von mir in jedem speziellen Falle angewandte Tagesgabe von 0,5—1,0 Chinini bimuriatici in oben angeführter Lösung, abgesehen sowohl von den Gründen und Folgerungen von *Binz*, *Baccelli* und einigen anderen Autoren, als auch wegen dem Verhältnis der Chinindosis zum Gewicht der Kranken und des mittleren Quantums Blut im kranken Organismus, auf Grund des entsprechenden klinischen Versuches, der die maximale Dosis, die zur Kur der Kranken erforderlich ist, genau bestimmte, entschieden. Und tatsächlich, wenn 0,5 bis 1,0 Chinin. bimuriatic. bei intravenöser Injektion mir völlig befriedigende Resultate bei den tropischen Formen der Malaria meningealis und überhaupt bei schweren Erscheinungen im Gehirn und in langwierigen und hartnäckigen Fällen von Tertiana und Quartana — solche Fälle werde ich zum Beweise weiter unten anführen — gab, so konnte für mich kein Zweifel bestehen, daß 0,5—1,0 Chinin. bimuriatic. die gesuchte maximale Dosis ist. Da ich mich streng an das Prinzip der Individualisierung in der Therapie halte, so habe ich den verschiedenen Kranken sowohl 2—3, als auch 5—10 und sehr selten sogar 20 intravenöse Injektionen gemacht.

In Summa sind in meiner Klinik im ganzen über 2000 Injektionen gemacht worden, obgleich zum Beweise für die vorliegenden Darlegungen, wie oben bemerkt, nur 1141 Injektionen gemacht wurden, und ich erkläre ausdrücklich, daß ich kein einziges Mal weder lokale noch allgemeine unangenehme Nebenerscheinungen und Komplikationen beobachtet habe, mit Ausnahme von 2 Fällen, bei denen infolge leichter Ohnmachtsanfälle der erste Chinineinlaß unterbrochen werden mußte, während der spätere zu wiederholten Malen bei denselben Kranken angewandt und die Kur zum befriedigenden Resultat gebracht wurde. Von subjektiven Erscheinungen beobachteten die Kranken eine starke Bitterkeit in der Kehle, mitunter leichten Kopfschwindel, was nach etlichen Minuten nach der Injektion verschwand; der Puls, der an der

freien Hand gezählt wird, war anfangs verlangsamt, dann stieg er um 5—10 Schläge, um nach 30 Minuten zur Norm zurückzukehren.

Die Hauptsache ist aber die, daß die intravenöse Injektion nach der von mir angewandten Methode in allen Fällen den unvergleichlich besten Effekt sowohl in klinischem, als auch in parasitologischem Sinne gab, und daß, wenn alle übrigen Anwendungsmethoden der Chininsalze wenig wirksam waren, die intravenöse Injektion ihre mächtige therapeutische Wirkung bekundete.

Abgesehen von allen solchen Vorzügen kann indes die intravenöse Injektion die anderen Anwendungsmethoden der Chininsalze, die in der Mehrzahl der Fälle gleichfalls ausgezeichnete Resultate geben, nicht verdrängen, und deshalb muß sie nicht schablonenmäßig in allen Fällen von Malaria angewandt werden, wie das einige tun, und nur bei sorgfältiger Auswahl entsprechender sehr bestimmter Indikationen.

Man muß bei Anwendung der *Baccelli*schen Methode sein Gebot nicht vergessen: „Ich mußte vielmehr direkt abraten, diese von mir in die Therapie der Malaria eingeführte Methode allzusehr zu verallgemeinern[14])."

Dieses Prinzip befolgend, habe ich in meiner Klinik ganz bestimmte Indikationen für die intravenöse Chininsalzinjektion festgelegt.

1. *Baccelli* hat schematisch die Indikation für die Anwendung seiner Methode formuliert: „Handelt es sich aber um sehr schwere Fälle oder zeigt sich das Resorptionsvermögen ungenügend, so sind die intravenösen Injektionen bei entsprechender Technik und bei strengster Antiseptik das energischste, sicherste und am promptesten wirkende Mittel zur Behandlung des Perniciosafiebers[15])". Ich wende die intravenöse Injektion bei den tropischen Formen der Malaria mit Gehirnsymptomen an.

Im September 1922 z. B. wurde eines Abends ein Kranker von ungefähr 50 Jahren in völlig bewußtlosem Zustande in die Klinik eingeliefert. Der Puls verlangsamt, die peripheren Arterien sklerosiert, die Herztöne gedämpft. Milz und Leber vergrößert. Die Pupillenreaktion vermindert. Scharf ausgeprägter Opisthotonus, Temperatur 38,3°. Im Gesichtsfelde viel Tropicaringe, 2—3 Halbmonde. Intravenöser Einlaß von Chinin. bimuriatic. (1,0—50,0). Keine Nebenerscheinungen. Am anderen Morgen Temperatur 36,2°. Das Bewußtsein etwas gebessert. Der Kranke konnte seinen Namen nennen. Die Injektionen wurden täglich einmal im Verlaufe von 10 Tagen fortgesetzt. Nach 10 Tagen war der Kranke klinisch vollständig hergestellt, und im Blute waren keine Halbmonde mehr zu finden; die Ringe waren schon nach 3 Tagen vollständig verschwunden.

In einem anderen Falle war das klinische Bild durch so starke Krämpfe kompliziert, daß zum Halten des Kranken die Hilfe von 4 Personen nötig war, um ihm die erste Injektion zu machen. Dieser Fall schien vor der Behandlung viel schwieriger zu sein, als der erste. Nach 10 Tagen war auch dieser Kranke klinisch wiederhergestellt und die Halbmonde und Ringe waren wie in dem ersten Falle in derselben Zeit verschwunden.

In demselben September wurde eines Abends ein Jüngling von 19 Jahren in völlig bewußtlosem Zustande mit deutlich ausgeprägtem Opisthotonus, ver-

langsamtem Pulse und einer Temperatur von 40,5° eingeliefert. Im Blute viele Tropicaringe. Am Abend noch bekam er eine intravenöse Injektion von Chinin. bimuriatic. (1,0—50,0). Am Morgen Temperatur 36,5°. Opisthotonus verschwunden; bei völligem Bewußtsein; er war schon so kräftig, daß er auf den Füßen stehen konnte. Am 4. Tage im Blut keine Ringe mehr.

Diese Beispiele zeigen deutlich, wie mächtig die Wirkung der intravenösen Chinininjektion ist. Solche Beispiele könnte man dutzendweise anführen. Im großen und ganzen kann ich somit meine Überzeugung als Kliniker dahin aussprechen, daß bei Anwendung dieser Methode die an so schweren Formen der Malaria Erkrankten nicht starben, wenn sie die ersten drei Stunden nach Einlieferung in die Klinik überstanden haben.

1. Es ist notwendig, hier zu vermerken, daß die intravenöse Chinininjektion einzig rettungbringend in allen den perniziösen Malariafällen sein kann, die in der Klassifikation von *Mannaberg* aufgezählt sind: Perniciosa typhosa, Perniciosa cerebralis et spinalis, Perniciosa comatosa, Delirium, motorische Reizerscheinungen, Lähmungen, Perniciosa algida, Perniciosa syncopalis, Perniciosa diaphoretica, Perniciosa cardialgica, Perniciosa gastro-intestinalis, cholerica, dysenterica, Febris biliaris perniciosa et Perniciosa haemorrhagica[16]).

2. Ich wende die intravenöse Chinininjektion bei tropischen Formen der Malaria mit vielen Parasiten im Blut an, obgleich schwere klinische Symptome noch nicht vorhanden sind. Die Sache ist die, daß, wie schon oben bemerkt wurde, in diesen Jahren solche Formen der tropischen Malaria vorkamen, in denen fast das ganze Gesichtsfeld im Mikroskop mit infizierten Erythrocyten bedeckt war. In Anbetracht dessen, daß in solchen Fällen gefahrdrohende klinische Symptome zu jeder Stunde und an jedem Tage auftreten können, machte ich 1—2 Injektionen (1,0:50,0) und ging dann zu anderen Anwendungsmethoden von Chinin über. — Bei keinem der solcherart gestalteten Fälle, wie auch in allen übrigen, *habe ich irgendwelche unangenehmen Nebenerscheinungen beobachtet.* Ich unterstreiche diese Ausführung hier ausdrücklich, da in einem offiziellen Dokument sogar eine Warnung ausgesprochen war, beim Vorhandensein von vielen Parasiten im Blut intravenöse Chinininjektion anzuwenden. In welchen Fällen soll die intravenöse Injektion denn angewandt werden, wenn nicht in solchen?

3. Zur richtigen Anwendung kann das Quantum Parasiten im Blut nicht immer ein untrüglicher Indicator sein. Ich habe akute Formen von Malaria tropica beobachtet, wo im peripherischen Blute wenig Parasiten waren, die Kranken jedoch den Eindruck eines sehr schweren Kranken machten. — Sie waren von Aussehen sehr blaß und blutarm, das allgemeine Befinden sehr gedrückt, und es war eine Apathie vorhanden, ohne besondere Erscheinungen von seiten des Zentralnerven-

systems — allgemeine Adynamie bei befriedigendem Zustand des Herzens und des Blutsystems, — allgemeine Intoxikation bei nicht sehr hoher Temperatur und normalem Zustand der Nieren. Bei diesen Formen ist nach meiner Beobachtung ohne energische spezifische Behandlung die Prognose oft sehr schlimm. Von der Annahme ausgehend, daß das peripherische Blut in solchen Fällen durchaus nicht der Spiegel der inneren Organe ist und daß der Index des peripherischen Blutes hier in keinem Falle ähnlich ist dem Index in den inneren Organen, wie das übrigens oft besonders bei Malaria tropica vorkommt, hielt ich es für notwendig, in solchen Fällen die intravenöse Injektion nach meinem Rezept anzuwenden, die mir immer sehr gute Resultate gab.

In den Fällen, wo nach 1—2 Injektionen die Adynamie nicht nachließ, machte ich bei Fortsetzung der intravenösen Injektion von 1,0 Chinin. bimuriatic. noch gewöhnlich täglich eine subcutane Injektion von 400—500 ccm physiologischer Kochsalzlösung, oder ich führte 0,5 Chinin. bimuriatic. intravenös ein und 0,5 in 400—500 ccm physiologischer Kochsalzlösung subcutan. Bei solcher kombinierten Behandlung habe ich Kranke mit adynamischen Formen tropischer Malaria nicht mehr verloren. Dieser Kombination habe ich mich immer mit sehr guten Resultaten bei der Behandlung auch anderer schwerer Formen von Malaria bedient.

Deshalb bin ich auf Grund des oben Ausgeführten ganz entschieden gegen die Injektion von großen Mengen (40,0—50,0) Flüssigkeit direkt in die Vene.

4. Es ist selbstverständlich und bedarf keines Kommentars, daß die intravenöse Injektion von Chininsalzen direkt indiziert ist bei den sogenannten chininresistenten, frischen Formen von Malaria (bei Tropica, Quartana und Tertiana), wenn die anderen Anwendungsmethoden von Chinin wenig wirksam sind. In diesen Jahren beobachtete ich 30 Fälle aller Formen der Malaria in ihrer akuten Periode, wobei weder eine Dosis von 2,0 Chinin per os, noch eine subcutane Injektion von 1,0 Chinin pro die in keinem Sinne einen erwünschten Effekt gaben. Indes eine zweimalige oder dreimalige intravenöse Injektion nach meinem Rezept unterbrach so rasch den Krankheitsprozeß, daß für mich der Begriff von der Chininresistenz oder Chininhartnäckigkeit der Parasiten oder Malariaformen eigentlich seinen Sinn verloren hat, da nach 2—3maliger Injektion die weitere Behandlung dieser Kranken mit anderen Anwendungsmethoden von Chinin zu Ende geführt werden konnte.

5. Die intravenöse Injektion ist bei allen klinisch und parasitologisch konstatierten Reinfektionen erfolgreich und daher notwendig, da diese Formen oft einen schweren und verschleppenden Verlauf haben.

6. Die intravenöse Injektion wende ich mit schönem Erfolg bei chronischen und hartnäckig rezidivierenden Formen von Malaria

tropica, quartana und tertiana an. In meinem klinischen Archiv habe ich viele Beispiele, die die Richtigkeit der von mir in solchen Fällen angewandten Methoden bestätigen; hier will ich kurz nur einen erwähnen:

Ein Mann, Ingenieur, etwa 40 Jahre alt, kam in die Klinik im Frühjahr 1923. Er erkrankte vor 2 Jahren in Suchum (malariaverseuchte Gegend). Im Verlauf dieser 2 Jahre kurierte er sich beständig, bald klinisch, bald ambulatorisch. Für diese Zeit bekam er teils per os, teils intramuskulär über 300,0 Chinin, wobei die Malariaanfälle nur auf kurze Zeit aufhörten. Zwecks Klimawechsels siedelte er nach Tiflis über, wo die Anfälle, wie vorher, anhielten. Die Hautfarbe ist ikterisch-anämisch, der Ernährungszustand hat nicht besonders gelitten. Von seiten der Atmungsorgane, des Blutzirkulations- und Nervensystems, der Harn- und Geschlechtsorgane und des Verdauungstraktes sind keine Abweichungen von der Norm vorhanden. Die Milz ist vergrößert und 1—2 Finger breit unterhalb des Nabels, die Leber ist 2 Finger breit unterhalb der falschen Rippen, Temperatur steigt bis 40° und ist von unregelmäßigem Typus. Im Blute Schizonten und Gameten der Tertiana, wobei die letzteren bedeutend vorherrschen. Hämoglobin 60, Erythrocyten 3 000 000, Leukocyten 4000, Mononucleäre vorherrschend. 20 intravenöse Injektionen Chinin. bimuriatic. (0,5: 50,0) über 1 Tag gemacht. Die Anfälle hörten auf, die Parasiten verschwanden vollständig. Die Leber wurde normal. Die Milz hat sich so verkleinert, daß sie bei Lage des Kranken auf der rechten Seite kaum zu spüren ist. Desgleichen hat der Zustand und das Befinden sich vollständig gebessert, mit einem Wort, es ist völlige Heilung eingetreten. Nach 4 Wochen konnte ich den Kranken wieder untersuchen, er hatte keine Anfälle gehabt und der objektive Befund war derselbe wie bei der Entlassung aus der Klinik.

7. Wenn ich den Entwicklungsprozeß bei den chronischen rezidivierenden Formen der Malaria unter dem Einfluß der intravenösen Injektion verfolgte, konnte ich eine so starke, verhältnismäßig schnelle Verkleinerung der Milz beobachten, wie sie früher nur bei den akuten Formen bei Anwendung von Chininsalzen per os oder intramuskulär vorkam. Diese Beobachtung veranlaßte mich, die intravenöse Injektion bei der sogenannten „Splenomegalia malarica und paramalarica" (nach der Terminologie von *Kirkowicz*[17]) zu versuchen. In solchen Fällen habe ich auch oft erstaunliche Effekte gesehen, die keinesfalls bei anderen Chininanwendungsmethoden oder beim Gebrauch von Jod und Elektrisation der Milz zu erreichen waren. — Solchen Erfolg kann man natürlich nicht dort erwarten, wo das Bindegewebe in der Milz sich sehr entwickelt und infolgedessen die Milz durch Verdickung sich quasi in einen Fremdkörper verwandelt hat; aber in einer ganzen Anzahl von Splenomegaliafällen habe ich diesen oben beschriebenen Erfolg gehabt. Es ist möglich, daß dieses die Formen chronischer Hyperplasie der Milz sind, in denen nach *Ziemann*[18]) „noch latente Malariakeime bezw. deren Produkte vorhanden sind, welche einen Reiz auf das Bindegewebe ausüben". Aus dem oben Ausgeführten folgt deutlich, daß die intravenöse Injektion von Chinin. bimuriatic. in bestimm-

ter Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung die rationellste Anwendungsmethode bei Malaria bei bestimmten Indikationen, die in sieben Punkten formuliert sind, ist. — In solchen Fällen — ich wiederhole es hier —. können keine anderen Chininanwendungsmethoden mit der intravenösen Injektion verglichen werden, besonders was die Stärke und Schnelligkeit der Wirkung anbetrifft, wo wir schon nach einigen Sekunden — nach *Genevrier* in weniger als 30 Sekunden — in die Blutzirkulation ein genau dosierbares Quantum Chinin einführen. Im Zusammenhang damit ist für mich die Behauptung *Laverans* in bezug auf die intravenöse Injektion vollständig unverständlich, daß „la méthode hypodermique permet d'introduire presque aussi rapidement, et sans aucun danger, les sels de quinine dans la circulation"[19]). Die intravenöse Injektion muß fürs erste, d. h. bis zur endgültigen Ausarbeitung der Methode, nur in Kliniken oder Krankenhäusern bei den festgelegten Indikationen angewandt werden, keinesfalls bei der ambulatorischen Behandlung der Malaria. In Rußland hat man in den letzten Jahren nach den Mitteilungen der medizinischen Presse bei der Anwendung dieser Methode sogar in der Ambulatoriumspraxis des Guten zu viel getan. Das Resultat davon waren schwere Komplikationen und sogar Todesfälle, obgleich dieselben nach meinen Informationen in der Literatur nicht veröffentlicht sind. Nur *Kuschew*[20]) in Saratoff beschrieb im Jahre 1923 „einen Fall von intravenöser Chininjektion mit letalem Ausgange", wobei er als Todesursache Idiosynkrasie voraussetzt und zur Frage ganz richtig bemerkt: „Obgleich diese Methode bedeutende Vorzüge in ganz bestimmten Fällen hat, kann und darf sie doch nicht allgemeine Anwendung erlangen und die anderen Anwendungsmethoden von Chinin verdrängen." Oben zeigte ich, bei welchen faktischen und bei welchen möglichen ernsten Veränderungen im Organismus ich die Chininsalze, die sich leicht aus den Lösungen niederschlagen, direkt in die Blutzirkulation einführe. Deshalb kann ich mich keinesfalls mit der Behauptung *Genevriers* einverstanden erklären, daß „l'injection intraveineuse offre à ses adeptes une sécurité absolue", besonders bei dem jetzigen Stande der Methodik dieser Behandlungsweise. Ich habe, wie gesagt, mehr als 2000 intravenöse Injektionen gemacht und sehr gute Resultate ohne jegliche Komplikationen erhalten, und dennoch bin ich immer sehr vorsichtig an die Frage herangegangen und habe sehr vorsichtig die betreffenden Kranken ausgelesen. Und wenn ich einen greifbaren therapeutischen Effekt nach 1—2 Injektionen erlangt hatte, ging ich weiter zu anderen Anwendungsmethoden von Chinin über. Bei der Anwendung der intravenösen Injektion von Chinin. bimuriatic. rechne ich zu den wichtigsten Bedingungen: 1. die dogmatische Beachtung aller Regeln der chirurgischen Aseptik; 2. die Anwendung dieser Methode nur in den Fällen,

wo sie unersetzbar ist entsprechend meiner Klassifikation; 3. sehr langsames Vorwärtsbewegen des Stöpsels der Spritze bei der Injektion; 4. die Anwendung von Chinin. bimuriatic. in einer Konzentration, die 1—2% der physiologischen Kochsalzlösung nicht übersteigt, nach der Formel für den einmaligen Gebrauch 0,5—1,0 auf 50,0.

Es ist selbstverständlich, daß Arteriosklerose, Nierenleiden, Fettsucht, Diabetes, Lues und noch einige andere pathologische Formen gegen die Anwendung der intravenösen Chinininjektion sprechen.

Indem ich hiermit meine Ausführungen ende, möchte ich nochmals das Gebot des Urhebers dieser Methode, *Baccelli*, unterstreichen: „Ich mußte vielmehr direkt abraten, diese von mir in die Therapie der Malaria eingeführte Methode allzusehr zu verallgemeinern*)."

Literatur.

[1]) a) *Baccelli, Guido*, De inizione intravenose dei sali di chinina nell infezione malaria. Priforma medica 1890. b) *Baccelli, Guido*, Studien über Malaria. Berlin 1895, S. 87—94. — [2]) La Presse méd. 1922, Nr. 40, S. 431. Le Traitement moderne de Paludisme et sastensilation par injections nonses. — [3]) Einführung in das Studium der Malariakrankheiten. Jena 1906, S. 237. — [4]) Traite Mementaire de Therapeutique. 7. édition. Paris 1917, S. 218. — [5]) Dtsch. med. Wochenschr. 1919, Heft 17; Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. **23**, 485. — [6]) *Ziemann*, Handbuch der Tropenkrankheiten. Die Malaria. 2. Auflage. Leipzig 1924, S. 354—355. — [7]) Traite du paludisme. Paris 1907, S. 460. — [8]) *Binz*, Vorlesungen über Pharmakologie. 1891. — [9]) Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1917, Heft 7, S. 117—132. — [10]) Münch. med. Wochenschr. 1921, Heft 2, S. 33—37. — [11]) Nach *Ziemann*, Die Malaria. S. 355. — [12]) *Dobrotin, Dr.*, Die Malariakur mit intravenösen Chininjektionen. Eine Modifikation der Baccellischen Methode. Arch. f. klin. u. exp. Med. 1922, S. 48—64. — [13]) *Ross, R.*, In russischer Übersetzung. Suggestions for the cure of Malaria Patients. Russisches Nachschlagebuch für den Kampf mit der Malaria. Bd. III. — [14]) Studien über Malaria. 1895, S. 94. — [15]) Ibidem. — [16]) *Mannaberg, J.*, Die Malariakrankheiten. 1899, S. 165—211. — [17]) *Ziemann*, S. 233. — [18]) *Ziemann*, l. c., S. 233. — [19]) *Laverans*, Traite du Paludisme, S. 460. — [20]) Wratschebnoe Delo 1923, S. 276—277.

*) Die Technik der intravenösen Injektion führte mein Assistent *Andriadse* vorzüglich aus, wofür ich ihm hier meinen herzlichen Dank ausspreche.

(Aus der Inneren Abteilung des Augustahospitals. — Chefarzt: Professor Dr. *C. R. Schlayer.*)

Histo-hämorenale Verteilungsstudien.

I. Mitteilung (physiologischer Teil):

Phenolsulfophthalein.

Von

Dr. **Ernst Bernheim** und Dr. **M. Hitotsumatsu** aus Fuoka [Japan*)].

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. Oktober 1924.)

Körperfremde und körpereigene Stoffe werden schon seit einigen Jahren in der Nierenpathologie zum Zwecke der „Nierenfunktionsprüfung" verwandt. Methylenblau, Indigocarmin, Jodkali, Kreatinin, Fluorescin, Milchzucker, Phenolsulfophthalein (Ph.) u. a. m., um nur einige der wichtigsten Substanzen zu nennen, sind in ihren Ausscheidungsverhältnissen im Harn genau studiert und zu „Methoden zur funktionellen Nierendiagnostik" ausgebaut.

Allen diesen Methoden gemeinsam ist ein sog. *Normaltypus*, an dem dann die pathologischen Abweichungen hinsichtlich *Zeit* der Ausscheidung des betreffenden Stoffes und seiner *Konzentration* gemessen werden. Die dann hierbei gefundenen Abweichungen von dem Normaltypus werden als Gradmesser der evtl. vorliegenden Nierenerkrankung benutzt.

Damit wäre ja nun sowohl für die Diagnose als auch für die Therapie mancherlei gewonnen, die Frage aber, worauf die schlechtere Ausscheidung dieser Stoffe beruht, wohin sich der betreffende Stoff sofort nach seiner Injektion ins Blut wendet, wo er bis zu seiner Ausscheidung verweilt und schließlich, wo er in pathologischen Fällen *retiniert* wird, erfährt bei diesen einseitig *nur* auf die Nierenfunktion gerichteten Untersuchungen keine andere als eine hypothetische Erklärung.

Es muß angenommen werden, und für eine Anzahl von Substanzen ist dies bereits tierexperimentell festgestellt, daß zwischen Blut und Gewebe einerseits, Blut und Niere andererseits Korrelationen bestehen,

*) Die vorliegenden Studien wurden mit den Mitteln ausgeführt, welche eine Spende ehemaliger japanischer Mitarbeiter und Freunde von Prof. Dr. *Schlayer* zur Verfügung stellte, vor allem *Rokuro Takayasu, Osaka, Hiro Takeya, Fukuoka, Kusumoto, Osaka* und viele andere.

auf deren Störung ohne Zweifel die Abweichungen von der Norm beruhen können.

Die meisten Untersuchungen mit diesen Farbstoffen sind ohne jede Rücksicht auf diese Gesichtspunkte erfolgt. Einzig für Milchzucker und Jodkali wissen wir einigermaßen Bescheid über die Beeinflussung durch extrarenale Einwirkungen.

Selbstverständlich ist für die gesamte Verwendung von Farbstoff usw. zur Nierendiagnostik eine geradezu fundamentale Frage, wie sich die Verteilung zwischen Blut, Gewebe und Niere gestaltet, ob sie einigermaßen konstant ist und welche Einflüsse schon physiologisch diese Verteilung zu beeinflussen vermögen. Wir haben zunächst unsere Aufmerksamkeit nur dieser physiologischen Grundlage zugewandt; über die pathologischen Einflüsse wird später zu berichten sein.

Zu unseren Untersuchungen wandten wir zuerst das von *Rowntree* und *Geraghty* inaugurierte Ph. an; es erschien deshalb zu unseren Zwecken besonders geeignet, weil es einerseits in seiner Ausscheidung im Harn sehr konstant ist, andererseits, weil sein Nachweis im Urin sehr einfach ist, und drittens, weil es dem einen von uns (*Hitotsumatsu*) nach reichlichen Versuchen gelungen war, eine Methode zur Bestimmung des Ph. im *Blut* auszuarbeiten, die auf größtmögliche Genauigkeit vollsten Anspruch erheben kann.

Die weitere Verfolgung des injizierten Farbstoffes ins *Gewebe* beim *Menschen* mußten wir deshalb unterlassen, weil es nach unserer Ansicht bis heute für diese Zwecke noch keine hinreichend einwandfreie Methode zur Untersuchung des Gewebssaftes gibt.

Die *Gänsslen*sche[1]) Blasenmethode hat zwar vieles für sich, der Entzündungsvorgang aber, der der Applikation von Cantharidenpflaster folgt, schafft notgedrungenerweise an der Gefäß- bzw. Capillarwand „Veränderungen", die sehr wohl geeignet erscheinen, den Durchtritt des Farbstoffes durch die Gefäßwandung zu erleichtern. Aus diesem Grunde erschien uns die Blasenmethode zur Gewinnung von Gewebssaft nicht genau genug für unsere Zwecke. Immerhin werden in dieser Richtung noch Versuche unternommen werden. Wir haben daher versucht, aus der Differenz zwischen der Summe des ausgeschiedenen Farbstoffes im Urin, des Gehaltes im Blute einerseits und der injizierten Gesamtfarbstoffmenge andererseits denjenigen Farbstoffanteil zu errechnen, der sich logischerweise im „Gewebe" befinden muß.

Auf unseren Tabellen und Kurven ist also der Wert der Farbstoffmengen im „Gewebe"*) stets nur errechnet, während die Urin- und Blutfarbstoffmengen das Resultat direkter Untersuchungen darstellen. Ihre Technik ist folgende:

*) Unter „Gewebe" verstehen wir in diesem Falle den ganzen Körper mit Ausnahme des Blutes.

1. *Zur Methodik der colorimetrischen Bestimmung des Ph. im Blut nach M. Hitotsumatsu.*

Nach längeren Versuchen wurde als geeignetstes Mittel zur Trennung des Farbstoffes vom Vollblut die Fällung mittels Methylalkohol durch Enteiweißung gewählt, weil dieses Enteiweißungsmittel ohne Einfluß auf den Farbstoff ist, d. h. weil der Farbstoff von diesem nicht verändert wird. Außerdem ist Ph. im Methylalkohol leicht löslich und das durch die Enteiweißung gewonnene Filtrat ist genügend klar zur colorimetrischen Bestimmung. Der Methylalkohol fällt das Bluteiweiß nicht vollständig, doch genügt es zu diesem Zwecke, wenn die Konzentration genügend groß ist. Das Blut muß mit Methylalkohol auf das 4- bis 5fache verdünnt werden, wobei gleichzeitig auch der Farbstoff ebensooft mit verdünnt wird. (Wird zur Bestimmung Plasma verwandt, so braucht dasselbe nur auf das 2 bis 4fache verdünnt zu werden, weil das Plasma weniger Eiweiß enthält.)

Da aber im Methylalkohol der im Blute vorhandene Farbstoff löslich ist und demgemäß in das Filtrat austreten würde, muß folgendermaßen verfahren werden, um obigem die Colorimetrie wesentlich störenden Übel zu begegnen.

Es muß kurz vor der Injektion des Ph. Blut zur Anfertigung einer *Standardlösung* entnommen werden, das im Notfalle auch von einem anderen Spender entnommen werden darf.

A. Herstellung einer Standardlösung:

1. 1 ccm Ph. = 6 mg mit Ostwaldscher Pipette genau 100 mal verdünnen.

2. Vor der Injektion 5 ccm Blut entnehmen und mit 15 ccm Methylalkohol gut mischen, dann filtrieren. Vom Filtrate 9,8 ccm abpipettieren (manchmal auch 9,9, 9,7, 9,6, 9,5 ccm, je nach der Farbstoffmenge). Von dem 100 mal verdünnten Farbstoff werden mit der Ostwaldschen Pipette genau 0,2 ccm (bzw. 0,1—0,5 ccm) dem Filtrate zugesetzt. Dazu einen kleinen Tropfen 20 proz. NaOH. Wegen der nunmehr entstehenden Trübung (infolge von Sekundärphosphaten muß nochmals filtriert werden.

B. Bestimmung des Farbstoffes im Blute.

5 ccm Blut und 15 ccm Methylalkohol gut mischen, dann filtrieren, alkalisieren mit 1 Tropfen 20 proz. NaOH-Lösung, filtrieren. Alsdann colorimetrische Bestimmung.

Diese Bestimmungsmethode eignet sich viel besser für das Plasma als für das Vollblut, weil das Plasmafiltrat, falls keine Hämolyse vorhanden ist, viel farbloser ist als das Blutfiltrat. (Man kann aus der entnommenen Blutmenge doppelt bis dreimal soviel Plasma wie Serum bekommen, daher scheint die Bestimmung im Plasma die zweckmäßigste zu sein.

Um die Hämolyse und zugleich die Blutgerinnung zu vermeiden, muß man vorher die Wand des Reagenzgläschens mit Paraffinum liquidum und Kaliumoxalat in Pulverform gleichmäßig bestreichen.

(Über die in vitro und in vivo gemachten Versuche mit Vollblut, mit Plasma, mit Blutkörperchen, ferner über die Studien bzw. Verteilung des Farbstoffes im Blute, sowie über die Versuche zur Standardherstellung mit fremdem Blut kann Raummangels halber nicht ausführlicher berichtet werden.)

Die Bestimmung des Farbstoffes im Blute *und* im Harn geschah mittels des Dubosqu-Colorimeters nach *Schmidt* und *Hänsch*. Die Berechnung geschieht nach der Formel $x = \frac{m \cdot 15}{a}$, wobei m bekannt ist (bei einer Standardlösung von 0,1 m = 0,6, 0,2 m = 1,2. 1,0 m = 6) und a die am Colorimeter abgelesene Zahl in Millimetern darstellt.

Anmerkung: Die Feinheitsgrenze unseres Nachweises beträgt 0,6 mg pro Liter. 0,6 mg sind noch deutlich nachweisbar; 0,3 mg noch eben. Gesamtblutmenge (nach *Seyderhelm*) 8,65% des Körpergewichts.

2. *Zur Methodik unserer Versuche.*

Wir entnahmen Blut nach der von *Hitotsumatsu* modifizierten Methode nach *van Slyke* in Abständen von genau 5, 15, 30, 60 und evtl. 120 Minuten post injectionem von 10 ccm. Ph. = 60 mg (intravenös)*). Vor der Injektion mußte der Patient die Blase entleeren, desgleichen in Abständen von 5, 15, 30, 60 Minuten 2, 4, 6, 8, 10, 12 (und evtl. bis 24) Stunden, falls in der vorangegangenen Urinportion noch Farbstoff nachgewiesen werden konnte.

Wir verfügen über 9 physiologische Fälle, die sich wie folgt verteilen:

Fall 1 und 2 Normalversuche (ohne vorherige Wasserbelastung).
Fall 3 und 4 Normalversuche (*mit* Wasserbelastung).
Fall 5 Normalversuch (mit Trockenkost).
Fall 6 Versuch nach subcutaner Applikation
Fall 7 Versuch mit oraler Applikation
Fall 8 Versuch mit rectaler Applikation
Fall 9 Normalversuch mit Novasurol
} von 10 ccm Ph.

Zu Fall 1, 2, 3, 4 und 5.

Diese 5 Fälle können deshalb zusammen erörtert werden, weil nennenswerte Abweichungen bei diesen Fällen nicht bestehen, wie sich aus einer tabellarischen Gegenüberstellung ihrer Resultate ohne weiteres ergibt.

Zu Fall 3 und 4 muß noch bemerkt werden, daß die Versuchsperson 2 Stunden vor der Injektion 5 l Wasser zu trinken bekam, zu Fall 5, daß eine 1tägige Trockenkost voranging.

Tabelle 1.

Von den intravenös injizierten 60 mg Phenolsulfophthalein wurden ausgeschieden:

				Max. %	Minim. %
a) im *Blute* (Durchschnittswerte)	nach 5 Min.	12,78 mg =	21,30	22,85	18,28
	„ 15 „	8,44 mg =	14,06	15,30	12,00
	„ 30 „	2,15 mg =	3,58	4,57	2,33
	„ 60 „	negativ.			
b) im *Gewebe*	„ 5 „	44,46 mg =	74,09	76,17	72,32
	„ 15 „	33,71 mg =	56,18	59,50	52,03
	„ 30 „	25,21 mg =	42,02	48,48	37,58
	„ 60 „	18,47 mg =	30,78	34,40	28,45
c) im *Harn*	„ 5 „	2,76 mg =	4,61	5,55	3,85
	„ 15 „	17,85 mg =	29,76	32,67	27,15
	„ 30 „	32,64 mg =	54,44	58,60	47,44
	„ 60 „	41,53 mg =	69,22	71,55	65,60
	„ 2 Stunden	47,87 mg =	79,78	82,05	76,18
	„ 8 Stunden	51,59 mg =	86,58	87,37	85,72

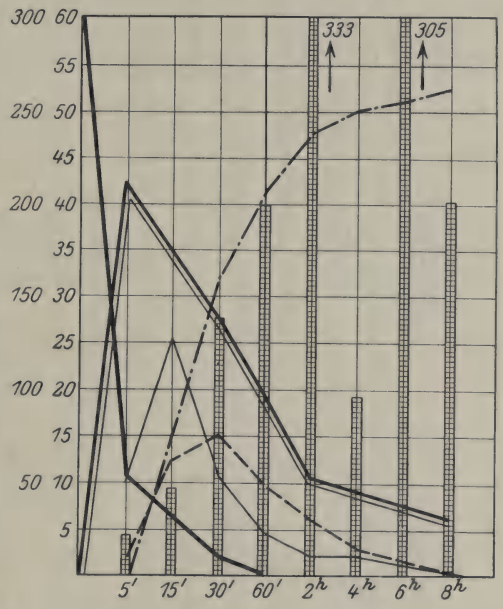
Aus diesen Zahlen ergibt sich zunächst die auch von anderer Seite bemerkte sehr gleichmäßige Ausscheidung des Ph. im Harn, und zwar

*) Die Firma C. A. F. Kahlbaum, Berlin-Adlershof, hat auf unsere Veranlassung Ampullen zu je 10 ccm = 60 mg Ph. hergestellt.

sowohl in den einzelnen Portionen, wie auch im Gesamtergebnis der Ausscheidung; diese Gleichmäßigkeit überrascht immerhin angesichts der verschiedenen Versuchsbedingungen. Sie scheint nach der Literatur keineswegs immer beim Normalmenschen vorhanden zu sein, ohne daß bisher die Gründe der Schwankungen ganz klar lägen. In unseren Fällen war sie derart gleichmäßig, daß in fünf von ihnen mit geringen Differenzen der Stundenportionen von den injizierten 60 mg binnen acht Stunden 86—87% ausgeschieden waren, so daß die Fälle unter sich gut vergleichbar erscheinen.

Vermehrte Wasserzufuhr und Trockenkost haben also einen nennenswerten Einfluß auf die Ausscheidung des Ph. im Urin nicht gehabt, mit Ausnahme einer geringen Verlängerung der Ausscheidung im Urin bei Trockenkost. Dies wurde schon von *Rowntree* und *Geraghty* selbst festgestellt.

Setzt man nun mit dieser so gleichmäßigen Ausscheidung im Urin den Gehalt an Farbstoff im Blut in Relation, so ergibt sich zunächst, daß auch diese Blutkurve in allen 5 Fällen eine erstaunliche Gleichmäßigkeit aufweist, wie schon aus den umstehenden Kurven hervorgeht (Kurve 1, 2, 3).



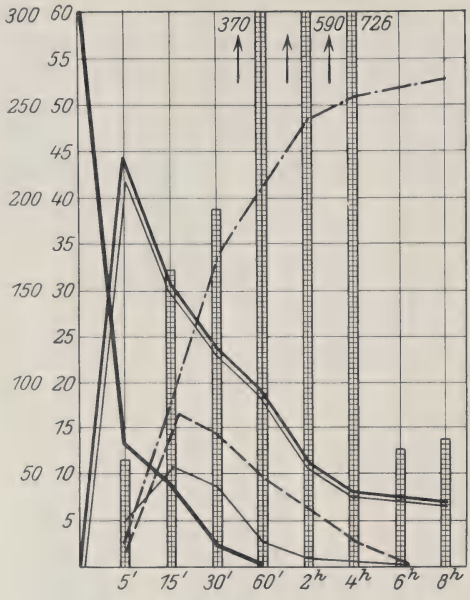
Kurve 1. Normalversuch.

Zeichenerklärung:

Farbstoffgehalt im Blut.
„ „ Gewebe.
„ „ Harn (additiv).
„ „ Harn (einzeln).
Konzentration.
Urinmenge.

Der Kurvenverlauf erweist, daß normal von den intravenös injizierten 60 mg Farbstoff schon nach 5 Minuten bereits mehr alsdrei Viertel das Blut verlassen haben. Nach 60 Minuten ist der gesamte Farbstoff aus dem Blut verschwunden.

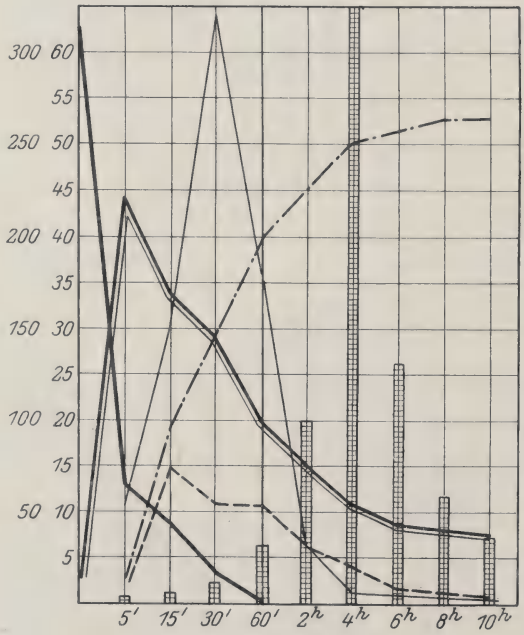
Vergleicht man damit die Urinkurve, so tritt ohne weiteres hervor, daß keine Rede von einer proportionalen Abgabe des im Blute kreisenden Farbstoffes an den Harn ist. Die wohl an mancher Stelle vorhandene Idee, daß der injizierte Farbstoff, in der Blutbahn kreisend, entsprechend durch die Niere ausgeschieden werde, ist demnach unhaltbar. Vielmehr



Kurve 2. Wasserversuch.

verläßt sofort der größte Teil des Farbstoffes die Blutbahn, und zu einer Zeit, wo kein Farbstoff mehr im Blute zu finden ist, nach 60 Minuten, ist der Farbstoffgehalt des Urins noch sehr hoch. Zu einer Zeit, wo nur noch minimale Farbstoffmengen im Blute vorhanden sind, nach 30 Minuten, enthält der Urin seinen höchsten Farbstoffgehalt.

Zwei Tatsachen sind es, die aus den gegebenen Feststellungen hervortreten: einmal die, daß die Verteilung des Farbstoffes im Körper unter normalen Verhältnissen bestimmten, offenbar *sehr gleichmäßig arbeitenden* Einflüssen unterliegt, zweitens die andere Tatsache, daß zwischen Blut und Ausscheidung des Farbstoffes durch die Niere sich noch ein anderer Faktor einschiebt, der von entscheidender Bedeutung für die Art der Elimination ist.



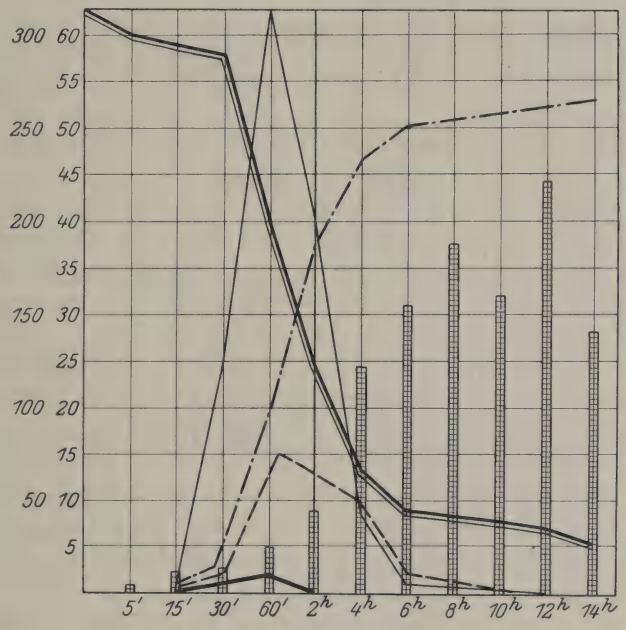
Kurve 3. Trockenversuch.

Was die erste Tatsache anbelangt, so zeigen unsere Versuche 3, 4 und 5 deutlich, daß die Gesetze, welche die Verteilung des Farbstoffes zwischen Blut und dem übrigen Körper regeln, nicht beeinflußt werden von Mehrzufuhr von Wasser und Verarmung des Körpers an Wasser.

Die Verteilung bleibt genau dieselbe wie im Normalversuch.

Hinsichtlich der zweiten Tatsache sei noch ein Versuch mit subcutaner Applikation des Farbstoffes (10 ccm Farbstoff = 60 mg in die Vorderfläche des Oberschenkels) erwähnt. (Fall 6, Kurve 4.)

Die Farbstoffausscheidung im Harn war dabei stark protrahiert, in 14 Stunden wurden 52,52 mg = 87,53% ausgeschieden. Die *Gesamtausscheidung* ist also danach ebenso groß, wie in dem Normalversuch. Im Harn konnte nach 5 Minuten noch kein Farbstoff nachgewiesen



Kurve 4. Subcutanversuch.

werden, sondern erst nach 15 Minuten. Im Blute waren nach 5 Minuten und 15 Minuten gar nichts, nach 30 Minuten und 60 Minuten nur eine Spur Farbstoff nachweisbar. Dabei waren aber nach 2 Stunden immerhin schon 62,98% der injizierten Menge im Harn ausgeschieden (nach intravenöser Einverleibung zur selben Zeit etwa 80%). Obwohl also das Blut nur vorübergehend minimale Mengen Farbstoff enthielt, war die quantitative Ausscheidung im Harn nur relativ wenig verschlechtert, ein weiterer unmittelbarer Beweis dafür, daß die Menge des Farbstoffes im Blute für seine Elimination in keiner Weise bestimmend sein kann, daß das Blut vielmehr nur die Rolle des Überträgers spielt, daß aber die Ausscheidung selbst in ihrer Größe maßgebend durch weitere Faktoren bestimmt wird.

Anhang.

Im Fall 7 nahm die Versuchsperson morgens nüchtern per os 10 ccm Ph. = 60 mg Farbstoff ein. Nach 20 Minuten war im Harn eine Spur, nach 25 Minuten Farbstoff deutlich nachweisbar. Dieser Zeitpunkt wurde dann als Ausgangspunkt für die weiteren Untersuchungen gewählt.

Ergebnis: Im Blute überhaupt kein Farbstoff nachweisbar, im Harn, in 10 Stunden nur 5,5%.

Im Fall 8 erhielt die Versuchsperson nach zweimaliger gründlicher Dickdarmentleerung mittels Klysma 10 ccm Farbstoff. Nach 20 Minuten kam der Farbstoff zum ersten Male deutlich zum Vorschein; von da ab Beginn der Untersuchungen.

Ergebnis: Im Blute überhaupt kein Farbstoff nachweisbar, im Harn, in 2 Stunden nur 1,37%.

Es ist bemerkenswert, daß bei oraler Applikation Farbstoff im Urin noch nach 12 Stunden, bei rectaler Applikation nur noch nach 2 Stunden nachzuweisen ist.

Sucht man sich nun auf Grund dieser Tatsachen ein zusammenhängendes Bild der Verteilung und Excretion des Ph. zu machen, so ist die nächste Frage die: Wohin geht das aus dem Blute so rasch verschwindende Ph.? Nach 5 Minuten befinden sich, wie erwähnt, bereits drei Viertel außerhalb der Blutbahn im Gesamtkörper. Zwei Möglichkeiten sind es vor allem, die nach den bis jetzt vorliegenden Tatsachen in Betracht kommen. Entweder geht der Farbstoff in die „Gewebe", worunter wir hier, wie schon erwähnt, den ganzen Körper mit Ausnahme des Blutes zu verstehen hätten, oder er wandert sofort in die Niere und wird dort aktiv gespeichert, um dann erst nach und nach ausgeschieden zu werden.

Von vornherein ist es wenig wahrscheinlich, daß bereits nach fünf Minuten mehr als drei Viertel der erheblichen Farbstoffmenge nur in der Niere gespeichert sein sollen. Viel wahrscheinlicher dagegen, daß wohl vielleicht ein gewisser Teil in den Nieren gespeichert sein kann, ein größerer aber sich noch im übrigen Körper befindet. Entschieden in diesem Sinne sprechen die Versuche von *Marshall* und *Vickers*[2]). Sie fanden experimentell bei Hunden von den injizierten großen Farbstoffmengen (180 mg) nach 15—18 Minuten im Gesamtblut bei unterdrückter Harnsekretion 20—22%, dagegen in der Niere 22—34%, in der Leber 7—16%, in den anderen Organen, z. B. Muskel, 18—30%. Damit erledigt sich auch die Erörterung einer Diskussionsbemerkung von *Brugsch*, der glaubte, das Verschwinden des Farbstoffes aus dem Blute durch Abwandern in Galle und Leber erklären zu können.

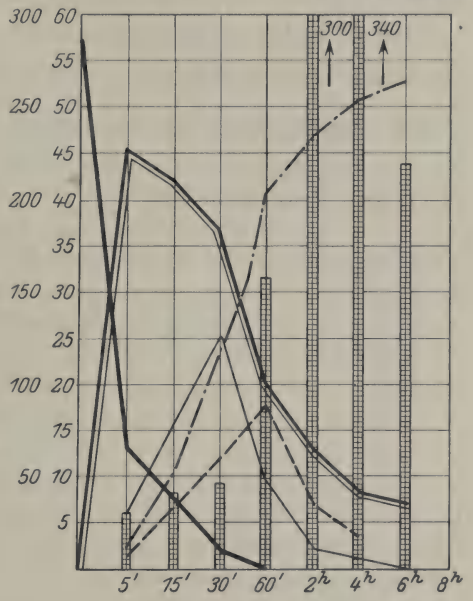
Daraus geht hervor, daß zu Anfang der Ausscheidung zum mindesten die Hälfte des aus dem Blut verschwundenen Farbstoffes sich im übrigen Körper außerhalb der Niere befindet.

Geht man aber von diesem Boden aus, so wird der Vorgang der Excretion des Farbstoffes von einer rein hämorenalen Angelegenheit, wie sie bisher überwiegend angenommen wurde, zu einer histo-hämorenalen.

Es ist selbstverständlich, daß dies besonders für die Deutung der Ausscheidung unter pathologischen Verhältnissen von entscheidender Bedeutung ist.

Betrachtet man von diesem Gesichtspunkte aus unsere „Gewebskurve", d. h. die Kurve in unseren Versuchen, welche den Gehalt der Gewebe an Farbstoff darstellt, so werden wir uns darüber klar sein müssen, daß sie auch den Gehalt der Niere an Farbstoff einschließt.

Die Kurve ist, wie schon erwähnt, errechnet, indem der im Blut und Urin gefundene Farbstoff von der injizierten Gesamtmenge abgezogen wird. Selbstverständlich muß mit Fortschreiten der Ausscheidung der Farbstoff aus den Geweben mehr und mehr verschwinden und in der Niere sich aufspeichern. Die Kurve läßt nach Lage der Dinge Einzelheiten dieses Vorganges nicht erkennen. Aber ebensowenig die Blutkurve. Der Transport dieser erheblichen Farbstoffmenge aus dem Gewebe in die Niere spiegelt sich in keiner Weise in ihr wider. Eine Parallele dafür besitzen wir ja bereits in dem Subcutanversuch Fall 6, wo selbst die Übertragung der gesamten Farbstoffmenge in die Niere sich im Blute nicht ausdrückt.



Kurve 5. Novasurolversuch.

Man könnte unter diesen Umständen versucht sein zu fragen, ob diese Wanderung des Farbstoffes aus dem „Gewebe" in die Niere überhaupt auf dem Blutwege sich vollzieht. Scheint es doch fast widersinnig, ein so umständliches Geschehen anzunehmen; erst Austreten aus dem Blut in das Gewebe, dann Rückwanderung in das Blut und dann erst Ausscheidung. Unsere Versuche geben darüber keine Antwort. Diese Vorgänge werden sich erst beurteilen lassen, wenn der Anteil, welchen die Aufspeicherung in der Niere an unserer Gewebskurve hat, durch das Tierexperiment näher geklärt ist.

Von großem Interesse dagegen für diese ganzen Vorgänge ist eine Beobachtung, die wir, von anderen, früheren Erfahrungen[3]) ausgehend, machten. Wir hatten festgestellt, daß Novasurol schon beim normalen Menschen eine sehr starke Diurese und Steigerung der Kochsalzausfuhr

hervorruft, aber gleichzeitig keine Steigerung der N-Ausscheidung und eine ausgesprochene Verschlechterung der Milchzucker- und Jodkalielimination. Das veranlaßte uns, seinen Einfluß auf die Ph.-Ausscheidung zu untersuchen*). Dabei ergab sich (s. Kurve 5, Fall 9), daß die Ausscheidung des Ph. im Urin sich insofern von der normalen unterscheidet, als trotz gleichzeitiger riesiger Wasserdiurese die Elimination des Farbstoffes eine Verschiebung erleidet insofern, als der Höhepunkt der Elimination im Urin trotz der riesigen Diurese im Gegensatz zum Wasserversuch verspätet eintritt (Kurve 2), und zwar zu einer Zeit, wo im Blute so gut wie kein Farbstoff mehr vorhanden ist.

Also auch hier der Gegensatz zwischen der „ausgezeichneten" Ausscheidung von Wasser und der verzögerten des Farbstoffes. Von einer ganzen Anzahl von Autoren wird heute die Ursache der Novasuroldiurese in extrarenaler Mobilisierung von Gewebsdepots gesucht. Wäre das der Fall, so müßte der enorme Einstrom von Gewebswasser sich mit Wahrscheinlichkeit an dem Verlauf der Farbstoffkurve im Blute demonstrieren. In Wirklichkeit ist sie jedoch annähernd die des Normalversuchs, so daß nicht zu verstehen ist, warum der Farbstoff verzögert ausgeschieden wird, es sei denn, daß man mit uns die Ursache der Diurese und der Verzögerung in der Niere selbst, und zwar in einer toxischen Nierenreizung durch die Hg-Komponente des Novasurols erblickt.

Tut man dies aber, so ergibt sich die weitere Frage, wie wohl diese Verzögerung bei gleichzeitiger starker Diurese erklärt werden kann.

Wie schon eben besprochen, steigt in unseren Versuchen durchweg die Ausscheidung im Urin an, während gleichzeitig das Blut schon keinen oder so gut wie keinen Farbstoff mehr enthält. Daraus muß auf Speicherung des Farbstoffes in der Niere geschlossen werden. Gewiß haben *Marshall* und *Vickers* recht, wenn sie aus ihren Versuchen auf eine aktive Speicherung in der Niere schließen; unsere Versuche legen denselben Gedankengang nahe. Nach unseren physiologischen Kenntnissen dieses Vorganges pflegt Speicherung und Excretion nebeneinander herzugehen in dem Sinne, daß die Excretion gleichzeitig oder vorher schon [s. *Suzuki*[4])] beginnt, während die Speicherung erst einsetzt. Im weiteren Verlauf der Sekretion wird, entsprechend dem schwindenden Nachschub aus dem Blut, der in den Speichern deponierte Vorrat des Farbstoffs den Hauptteil der Ausscheidung liefern. Soweit bisher bekannt, muß man sich den Ablauf der Ausscheidung des Ph. also wohl

*) Die Versuchsperson erhielt 2 Stunden vor der Farbstoffinjektion 2,2 ccm Novasurol intravenös. Es fand also die Farbstoffinjektion ungefähr auf der Höhe der Diurese statt, die sowohl nach den Versuchen anderer, als auch nach unseren eigenen sehr ausgedehnten Erfahrungen[3]) nach 2 Stunden erreicht zu sein scheint.

auch in dieser Weise zusammengesetzt denken; *Rowntree* und *Geraghty*[5]) haben ebenso wie *Marshall* und *Vickers* für dasselbe speziell noch die Aufhäufung in den Tubulis nachgewiesen und experimentell auch seine Beziehung zu den Tubulis durch Vergiftung resp. Zerstörung der Tubuli wahrscheinlich gemacht.

Legt man diesen Excretionsmechanismus zugrunde, so ist die Verzögerung der Ausscheidung des Ph. unter der Wirkung des Novasurols trotz gleichzeitig starker Diurese nur so zu erklären, daß das Novasurol eine verzögerte Excretion zur Folge hat. Denn die Speicherung des Farbstoffes vollzieht sich allem nach normal, da er in normaler Weise aus dem Blut verschwindet, trotz des sicherlich von den Geweben her gerichteten Flüssigkeitsstromes, welcher die starke Saugwirkung der Niere zur Folge haben muß. Daß nicht die Excretion zu *Beginn* der Ausscheidung geschädigt ist, lehrt andererseits die Tatsache, daß die Farbstoffausscheidung zur normalen Zeit beginnt. Es kann also nur verzögerte Abgabe des gespeicherten Farbstoffes zur Excretion Schuld an der Verzögerung tragen. ein Vorgang, der durchaus verständlich erscheint, wenn man, wie wir, eine funktionelle Schädigung der Tubuli durch das Novasurol als eine der Hauptgrundlagen der Novasuroldiurese annimmt. Ob hierbei die Tatsache eine Rolle spielt, daß die Novasuroldiurese mit saurem Urin verläuft, im Gegensatz zu den anderen Diuresen, sei dahingestellt, wird mit Rücksicht auf die Feststellungen von *O. Schwarz* über die Wirkung von Säure auf die Ausscheidung des Ph. noch zu prüfen sein.

Überblickt man nun aber das ganze Bild der Ausscheidung dieses Farbstoffes, so zeigt es sich wesentlich komplizierter, als sowohl *Rowntree* und *Geraghty*, wie auch *Marshall* und *Vickers* angenommen haben. Wohl ist eine aktive Speicherung in der Niere sehr wahrscheinlich, so daß dieses Organ sicher einen maßgebenden Einfluß auf die Ausscheidung haben kann. Aber daneben sind wohl extrarenale, wie auch intrarenale besondere Vorgänge imstande, diese Ausscheidung ganz anders zu gestalten. Die extrarenalen Einflüsse liegen darin, daß sofort nach der intravenösen Injektion der Farbstoff das Blut zu drei Vierteln verläßt und sich im Körper verteilt. Schon diese Verteilung kann unter pathologischen Verhältnissen die Ausscheidungskurve völlig verändern; dazu tritt aber noch die Rückwanderung aus dem Körper nach der Niere; auch sie kann verändert sein und somit eine Quelle abweichender Ausscheidung werden.

In der Niere selbst aber haben wir für die Ausscheidung zwei Vorgänge zu berücksichtigen, die Excretion und die Speicherung. Ihr Ineinandergreifen bedingt die normale „Sekretionskurve". Auch sie kann, wie das Beispiel der Novasuroldiurese lehrt, auseinanderfallen und so Veränderungen der Ausscheidung bedingen.

Das Ph. ist somit nach unseren Ergebnissen *keineswegs* ein Mittel zu *rein renaler* Funktionsprüfung; die Niere ist nur *ein* Faktor, allerdings sicherlich ein wichtiger, bei seiner Ausscheidung.

Müssen wir somit das Ph. als reines Nierendiagnosticum ablehnen, so ergeben sich auf der anderen Seite Perspektiven, durch parallelgehende Untersuchungen von Blut und Urin, wie wir sie hier durchgeführt haben, im Einzelfalle tieferen Einblick in die Art der vorliegenden pathologischen Störungen zu erhalten, so daß Renales und Extrarenales voneinander getrennt werden kann, resp. die Vorgänge in der Niere selbst genauer analysiert werden können.

Inwieweit dies möglich ist, werden die im Gange befindlichen Untersuchungen unter pathologischen Verhältnissen lehren.

Literatur.

[1]) *Gänsslen*, Münch. med. Wochenschr. **22**, 8. S. 264, ferner Münch. med. Wochenschr. **23**, 31 und Münch. med. Wochenschr. **22**, 32. — [2]) *Marshall* u. *Vickers*, J. Hopkins Hospital Bulletin **34**, 1. January 1923. — [3]) *Litzner*, *Bernheim*, *Schlayer*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 1/4. 1924. — [4]) *Suzuki*, Zur Morphologie der Nierensekretion **22**. — [5]) *Rowntree* u. *Geraghty*,

Zur Diagnose der Herzthromben.

Von
Dr. **Thomas Scholz**, New York.

Mit 2 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 20. August 1924.*)

Nach *Welch* ist der erste Fall von Herzthrombose im 15. Jahrhundert von *Beneviani* beobachtet worden. In der Folgezeit mehrten sich ähnliche Beobachtungen, so daß bis zu *Morgagnis* Zeit sich ein ziemlich reichhaltiges Material in dieser Beziehung angesammelt hatte, das von großem Enthusiasmus für diese Befunde zeugte.

Stark gedämpft wurde jedoch dieser Enthusiasmus durch *Morgagnis* Nachweis, daß die meisten der bis dahin als Herzthromben angesehenen Befunde nicht wahre Herzthromben, sondern postmortale Blutgerinsel wären. Die darauffolgende Enttäuschung war mitunter so groß, daß die frühere Begeisterung gelegentlich sogar in das gegenteilige Extrem umschlug, und zwar besonders bezüglich der diagnostischen Möglichkeiten in diesen Fällen. So sieht man denn auch, daß in der Folgezeit die Autoren ihr Augenmerk fast ausschließlich auf die pathologische-anatomische Seite richteten. Nur sehr sporadisch tauchten Anzeichen eines Interesses an der diagnostischen Seite auf.

Gegenwärtig scheint das Interesse an den diagnostischen Möglichkeiten in Fällen von Thrombose des Herzens fast vollständig erstorben zu sein. Darum wurde anläßlich der erstmaligen röntgenologischen Darstellung einer Thrombusmasse in 2 Fällen von Thrombose des linken Vorhofs[1]) es für angebracht erachtet, das Thema der Diagnose von Herzthromben wieder anzuregen.

Da den früheren Autoren, die sich mit diesem Stoff beschäftigt hatten, je eine verhältnismäßig kleine Anzahl von Fällen zur Beurteilung vorlag, wäre es vielleicht von Interesse, auf Grund des aus der Literatur möglichst vollständig zusammengestellten und des in Form unserer beiden Fälle neu hinzukommenden klinischen Materials festzustellen, unter welchen Bedingungen und bis zu welchem Grade man eine Diagnose von Herzthrombose intra vitam zu stellen imstande sei.

---

[1]) *Thomas Scholz*, Röntgenologische Darstellung von Herzthromben. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. **32**, Heft 3/4, 1924.

Die Durchsicht der Gesamtliteratur gestaltete sich außerordentlich schwierig. Viele der Publikationen geben so dürftige Beschreibungen der als Thromben angesprochenen Gebilde, daß es vielfach unmöglich war, ihre wahre Natur zu bestimmen, während andere so offensichtlich postmortale Blutgerinsel darstellten, daß diese Fälle ohne weiteres ausgeschieden werden konnten. Wieder andere enthalten derartig dürftige klinische Angaben, daß die betreffenden Fälle als für unsere diagnostischen Zwecke ungeeignet erachtet werden mußten. Unter der letzteren ausgeschiedenen Gruppe befinden sich die Fälle von *Nuhn*, *Luegg*, *Recklinghausen*, *Ziemmsen*, *Schmorl*, *Rosenbach*, *Tannenheim*, *Eichhorst*, *Rusk*, 2 der 3 Fälle von *Burns* und 4 der 5 Fälle von *King*.

Von den ursprünglich nachgelesenen 86 Publikationen mit 115 Thromben verblieben dann zwecks endgültiger diagnostischer Beurteilung 42 Publikationen mit 56 Thromben. Rechnen wir unsere eigenen 2 Fälle hinzu, so sind es 58 Fälle mit genügenden klinischen Daten, die uns als Basis für unsere Schlußfolgerungen bezüglich der diagnostischen Möglichkeiten bei Herzthrombose dienen sollen.

Da bei der Sichtung der Fälle unsere eigene subjektive Beurteilung notgedrungen vielfach die entscheidende Rolle spielen mußte, so mögen, wir geben es hiermit gern zu, Fehler und Irrtümer unterlaufen sein.

Der Kürze und vor allem der Übersichtlichkeit halber ist das ganze gesammelte Material in 2 Tafeln eingeordnet worden.

Für die Erörterung des vorliegenden Themas wurde es für das zweckmäßigste gehalten, zunächst eine Beschreibung unserer beiden Fälle zu geben, darauf ganz kurz den Inhalt der beiden Tafeln zu besprechen und schließlich die daraus zu ziehenden Schlußfolgerungen niederzulegen. Das Ziel unserer Ausführungen soll dabei sein, wie oben erwähnt, zu entscheiden, inwieweit ein Herzthrombus zu derartig spezifischen Symptomen Anlaß geben möge, daß man sein Bestehen zu Lebzeiten des Patienten vermuten könne.

Fall 1. Frau I. W., 26 Jahre alt, verheiratet, wurde am 12. VIII. 1914 mit der klinischen Diagnose chronische Endokarditis ins Montefiore-Home eingeliefert und starb daselbst am 15. XII. 1914. (History Nr. 3432; Autopsy Nr. 0432.)

Vater gesund; Mutter halbseitig gelähmt; ein Bruder leidet an Herzkrankheit; 2 weitere Brüder und 3 Schwestern gesund.

Als Kind Masern; Menstruation mit 16, regelmäßig bis vor $2^1/_2$ Jahren als sie aufhörte; heiratete mit 19; 2 Kinder; keine Fehlgeburten; Appetit stets mäßig; Stuhlgang unregelmäßig; mäßiger Genuß von Kaffee, Bier und Whisky.

Vor $2^3/_4$ Jahren, während im Bett, plötzliche Bewußtlosigkeit, gefolgt von Lähmung der rechten Seite, Herzklopfen, Kurzatmigkeit und Cyanose. In der Folgezeit Zustand ziemlich derselbe bis kurze Zeit vor Einlieferung der Patientin ins Montefiore-Home eine Verschlechterung eintrat.

Untersuchungsbefund bei Aufnahme: Rechtes Bein spastisch, schleppend; Augen negativ; linke Gesichtsseite ausgeprägter als rechte; Zähne schlecht; Zunge weicht nach rechts ab. Brust symmetrisch; Perkussion normal, auf Aus-

kultation zahlreiche feuchte Rasselgeräusche an beiderseitigen Basalteilen, besonders rechts; Herzschlag unregelmäßig; zwischen einem rauhen diastolischen Geräusch an der Herzspitze und Akzentuation des ersten Tones ein leichter Intervall wahrscheinlich Aurikelfibrillation andeutend. Außergewöhnliche Schmerzhaftigkeit in der Gegend des rechten Hypochondrium, jedoch keine merkbare Rectusspannung; Kneifen der Haut verursacht genau so starke Reaktion wie tiefe Palpation. Meltzer's Zeichen abwesend; rectale und vaginale Untersuchung negativ.

21. XI. Erbrechen (wahrscheinlich akkummulative Wirkung von Digitalis); palpabler Leberrand; leichte Schmerzhaftigkeit im recto-coecalen Raum; kein Spasmus der Bauchdecken; leichte Schmerzhaftigkeit über der Sternalgegend; keine Petechien; Milz nicht palpabel; vaginale und rectale Untersuchung negativ; Puls noch immer unregelmäßig; die üblichen Anzeichen von Mitralstenose.

8. XII. Plötzlicher Ohnmachtsanfall gefolgt von starker Dyspnöe; schwacher rapider Puls.

12. XII. Entwicklung eines kleinen Abscesses am rechten Oberarm, kurz oberhalb der Ellenbogenbeuge; Einschnitt und Entleerung von Eiter; Schmerzhaftigkeit und Spastizität in der rechten Inguinalgegend. Vaginale Untersuchung negativ.

14. XII. Mehrmaliges Erbrechen; Temperatur 100,4; rapider, unregelmäßiger Puls; Rasselgeräusche aller Art über der ganzen Brust; schnelle Verschlechterung des Zustandes mit Exitus letalis am nächsten Morgen.

Urin: Albumen in mäßiger Menge, viele Epithelzellen und hyaline Zylinder. Blutdruck 120/85.

Abb. 1.

Blutbefund: 14 000 weiße Blutkörperchen, 92% Polym., 8% Lymphocyten. Leicht fluktuierende, vielleicht septische Temperatur. Wassermann negativ.

Röntgenologische Untersuchung: Ziemlich großer, gut differenzierter, ovaler Schatten innerhalb des Basalteiles des üblichen Herzschattens, ungefähr der Lage des linken Vorhofes entsprechend. Dieser Schatten wird wohl als pathologischer Befund erkannt, aber nicht korrekt interpretiert. Er wird einmal als mediastinaler Tumor, ein anderes Mal als paravertebraler Absceß, dann wiederum auf der Basis einer perikardialen Effusion mit Verwachsungen erklärt. Der Schatten zeigte sich regelmäßig bei mehreren Untersuchungen und ist auch auf der Postmortem-Platte zu sehen.

Autopsiebefund: Herz vergrößert, rechte Seite mehr als linke. Epikard leicht getrübt. Linker Vorhof sehr stark erweitert, seine Wandung abnormal dünn, sein Lumen vollständig von einem großen runden Thrombus eingenommen (Abb. 1); letzterer leicht mit der Wandung des Vorhofes verwachsen, jedoch leicht entfernbar. Der Thrombus ist hart und zeigt auf Durchschnitt eine sym-

metrische Schichtung. Sein zentraler Teil ist erweicht und enthält eine kleine Menge Eiter. Mikroskopische Untersuchung zeigt die übliche Architektur bestehend aus unregelmäßigen Zonen von Blutplättchen getrennt durch rote und weiße Blutkörperchen. Mitralostium sehr stark verengt. Sonst zeigt der Befund: akute fibrinöse Perikarditis, chronische passive Kongestion der Organe, chronische adhäsive Pleuritis, hämorrhagische Lungeninfarkte, Niereninfarkte, alte Encephalomalacie, corticale Atrophie im Gebiete der Art. Sylv., chronische Bronchitis.

Fall 2. Herr B. H. (History Nr. 01134, Autopsy Nr. 3156), aufgenommen ins Montefiore-Home am 11. IX. 1916; gestorben daselbst am 19. II. 1917. 34 Jahre alt; Russe, Schneider von Beruf; verheiratet. Frühere Familiengeschichte nicht feststellbar.

Als Kind Masern; mit 18 Jahren Influenza; mit 30 Jahren Rheumatismus. Vor 4 Jahren, im Anschluß an Gelenkrheumatismus, Auftreten von präcordialen Schmerzen. Vor $1^1/_2$ Jahren plötzlicher Lähmungsanfall der ganzen rechten Körperhälfte mit Verlust von Sprache. Später allmähliche teilweise Erholung. Starke Schwäche der rechten Körperhälfte und leichte Sprachstörung verblieben.

Untersuchungsbefund bei Aufnahme ins Montefiore-Home: Herzmaße: 5,5 cm nach rechts, 11,5 cm nach links; konstantes präsystolisches und lautes systolisches Geräusch an der Herzspitze, beide deutlich hörbar in der Axilla und am Scapulawinkel; starke Pulsdiskrepanz; starke Pulsation am Hals und im Epigastrium; palpable Lymphknoten in beiderseitiger Supraclaviculargegend; feine Rasselgeräusche an den Basalteilen beider Lungen.

7. XI. 1916: Zustand verschlimmert; Pulsdiskrepanz verstärkt; Herztöne sehr schwach; Pulsation und Schmerzhaftigkeit der Leber; dumpfer Schall, Bronchialatmen und feines Knistern über den Basalteilen beider Lungen.

12. XI.: Attacke starker Dyspnöe; Schlaflosigkeit; erster Herzton vollständig durch Geräusch ersetzt; Flüssigkeitsansammlung in der rechten Brust; scharfes Atemgeräusch an der linken Lungenbasis.

In der Folgezeit starke Besserung; Lunge klärt sich auf.

16. I. 1917: Verschlimmerung des Zustandes; Anfälle von Dyspnöe und Cyanose; Herzirregularität verstärkt; Schmerzhaftigkeit der Leber; Pulsation der Halsvenen; Anzeichen von Wiederansammlung von Flüssigkeit in der rechten Brust; sehr zahlreiche Rasselgeräusche über der linken Lunge; Ansteigen der Temperatur.

7. II.: Zustand noch schlimmer; Dyspnöe und Cyanose nehmen zu; sehr große Schmerzhaftigkeit der Leber; rapide Herzaktion; Entfernung von 1300 ccm seröser Flüssigkeit aus der rechten Brust; leichte Erholung des Patienten.

17. II.: Pat. apathisch; verweigert Nahrung; Ödem der rechten Hand und des rechten Fußes; Inkontinenz der Blase; Wiederansammlung von Flüssigkeit in der rechten Brust; Kollaps mit Exitus.

Blutdruck 100/70; leichte Mengen Albumen im Urin; Wassermann negativ.

Röntgenuntersuchung am 14. IX. 1916: Mäßige Vergrößerung des Herzens nach links; charakteristische Vorwölbung der Gegend des rechten Vorhofs; ovaler, feiner, aber durchweg deutlich sichtbarer Schatten innerhalb des basalen Teiles des üblichen Herzschattens, ungefähr 9 cm im weitesten Durchmesser; leichte Verschattung des Basalteiles der rechten Lunge.

In Erinnerung an die im Falle 1 gemachten Erfahrungen wird an die Möglichkeit eines großen Thrombus im linken Aurikel gedacht, doch wird eine endgültige Meinungsäußerung in diagnostischer Beziehung bis nach einer weiteren Untersuchung verschoben.

Röntgenologische Nachuntersuchung am 18. IX. 1916: Derselbe intrakardiale Schatten in der Gegend des linken Vorhofs wieder zu sehen, jedoch nicht mehr

so deutlich wie früher; die Verschattung der rechten Lunge hat zugenommen. Endgültige Röntgendiagnose wiederum verschoben.

Röntgenologische Nachuntersuchung am 10. XI.: Intrakardialer Schatten nicht zu entdecken; Anzeichen von Flüssigkeit auf beiden Seiten der Brust.

Wiederholte spätere röntgenologische Nachuntersuchungen zeigten keinen intrakardialen Schatten mehr. Auch die Postmortem-Platte zeigte nichts in dieser Beziehung. Die Idee eines Thrombus im linken Vorhof wurde darum aufgegeben.

Autopsiebefund: Herz stark vergrößert; rechter Vorhof stark erweitert; Tricuspidalklappen mit Vegetationen bedeckt; rechter Ventrikel ebenfalls stark erweitert, seine Muskulatur verdickt; linker Vorhof äußerst stark vergrößert durch einen großen Thrombus; derselbe ist ziemlich rund und füllt fast alle Teile des Vorhofs aus (Abb. 2); an manchen Stellen ist er sehr brüchig, an anderen mehr kompakt; auf dem Querschnitt zeigt er die bekannte Schichtung in Lamellen; das Mitralostium ist stark stenosiert; der linke Ventrikel stark erweitert. Außerdem zeigte die Autopsieuntersuchung: chronische Bronchitis, rechtsseitigen Hydrothorax, chronische Kongestion der Lunge, Milz und Nieren, und Infarkte in Milz und Nieren, und einen kleinen perikardialen Erguß.

Abb. 2.
Bei der Handhabung des Spezimen ist ein Teil des brüchigen Thrombus abgebröckelt.

In den eben beschriebenen Fällen haben wir es also mit 2 Beispielen eines ungewöhnlich großen Thrombus des linken Vorhofs zu tun. Der rund-ovalen, allseitig ebenen und glatten Form nach zu urteilen, sind wir berechtigt, anzunehmen, daß beide dieser Riesenthromben in früheren Stadium frei beweglich waren, und sie müssen wohl bis zum Tode bis zu einem gewissen Grade so geblieben sein. Die feinen, flächenhaften, leicht löslichen „Verwachsungen", die bei der Autopsie ringsherum zwischen Thrombus und Vorhofswand gefunden wurden und den übriggebliebenen freien Raum des Vorhofs obliterierten, können in diesem Umfange unmöglich bereits bei Lebzeiten bestanden haben, da ja sonst keinerlei Blutzirkulation hätte aufrecht erhalten werden können. Der größte Teil dieser sogenannten Verwachsungen, wenn nicht alle, müssen darum als postmortale Verklebungen aufzufassen sein.

In klinischer Hinsicht, in der ebenfalls beide Thromben einander sehr gleichen, wollen wir uns vorläufig des Urteils enthalten, inwieweit eine Vermutung des Zustandes bei Lebzeiten des Patienten gerechtfertigt gewesen wäre. In röntgenologischer Beziehung jedoch müssen wir unumwunden und freimütig zugeben, daß in beiden Fällen die Diagnose hätte definitiv gestellt werden können. Sie ist nicht geglückt, und zwar aus Mangel an einer richtigen klinischen sowohl wie röntgenologischen Gesamtbeurteilung der betreffenden Fälle wie die Tatsache beweist, daß späterhin der verstorbene Dr. *Isaac Adler* den Röntgenbefund richtig deutete. Als ihm nämlich gelegentlich einer seiner monatlichen Besuche ins Montefiore Home die Platten dieser beiden Fälle als ein äußerst seltener Befund gezeigt wurden, sagte er, nachdem er sich die Krankengeschichte hatte vorlesen lassen, „daß auf Grund des klinischen Befundes die in Frage kommenden Röntgenschatten durch nichts anderes als ein Thrombus im linken Vorhof des Herzens hervorgerufen sein könnten". Und die darauffolgenden Beglückwünschungen abwehrend, fügte er hinzu, daß „gegenwärtig bei den Laboratoriumarbeiten die Bedeutung der klinischen Medizin leider nur zu häufig übersehen werde".

Angeregt durch die uns von dem erfahrenen Kliniker erteilte Lektion haben wir denn auch in der Folgezeit (nach 1917) der röntgenologischen Diagnostizierung etwaiger weiterer Fälle von Herzthrombose ganz besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Eine dahingehende Diagnose wurde seitdem zweimal gemacht, das einemal bei einer 34jährigen Frau, einer Patientin von Dr. *Henry Wolf* in Neuyork, die an Basedow und Mitralstenose litt und später Embolien der art. fem. dextra entwickelte; das andere Mal bei einem 17jährigen Patienten des Montefiore Home mit der klinischen Diagnose Mitralstenose. Die klinischen sowohl wie röntgenologischen Herzbefunde in diesen beiden Fällen glichen den hier beschriebenen fast vollständig. Auch da handelt es sich allem Anschein nach um einen großen runden Thrombus im linken Vorhof. Da jedoch in keinem dieser beiden Fälle eine Autopsie hätte erlangt werden können, so sind dieselben hier nicht mit eingeschlossen worden. Bei dem 17jährigen Patienten versuchten wir nach dessen Tode durch Injektion von Wismuthmischung in die Herzhöhlen unter fluoroskopischer Kontrolle die Röntgendiagnose zu bestätigen, anscheinend erfolgreich. Über die in dieser Verbindung angestellten Versuche wird an anderer Stelle näher berichtet werden.

Von den beiden hier beigegebenen Tafeln enthält die erste eine chronologische Zusammenstellung der aus der Literatur gesammelten Fälle von Herzthrombose unter Angabe des Autors, des Publikationsortes, des Geschlechts und Alters der Patienten, der klinischen Diagnose, der „spezifischen Symptome" und einer Beschreibung des Thrombus nach Lage, Größe, Form und etwaigen Verwachsungen.

In der Rubrik „Spezifische Symptome" sind alle jenen klinischen Momente zusammengetragen, die von den verschiedenen Autoren entweder als mehr oder weniger charakteristisch für diesen Zustand bezeichnet oder als besonders auffallende klinische Befunde hervorgehoben worden sind. Es würde darum vielleicht ratsamer sein, diese Rubrik „Diagnostische Verdachtsmomente" zu benennen, da ja keinem der daselbst aufgeführten Symptomen per se eine Spezifität hinsichtlich der Herzthrombose zukommt. Im Gegenteil vermag wohl jedes einzelne dieser Symptome bei einer Herzläsion auch ohne Thrombus vorzukommen und auf einer solchen Basis zufriedenstellend erklärt werden. Es ist vielmehr das häufige Wiederkehren eines und desselben Symptoms oder Symptomenkomplexes bei ein und derselben Art von Thrombus, das unsere Aufmerksamkeit fesseln sollte, sowie die näheren klinischen Umstände, unter denen derartige Symptome beobachtet werden; z. B. ob der objektive klinische Herzbefund die erwähnten Anzeichen rechtfertigt. Dies sollte bei den Erwägungen bezüglich der diagnostischen Möglichkeiten in Fällen von Herzthrombose nicht aus dem Auge gelassen werden.

Tafel 2 enthält eine Klassifizierung der in Tafel 1 aufgeführten Thrombenfälle in 3 Hauptgruppen, nämlich freie, gestielte und wandständige Thromben. Jede einzelne dieser Gruppen wiederum zerfällt in 2 Unterabteilungen, nämlich linksseitige und rechtsseitige Thromben. Jedem einzelnen Falle sind gleichzeitig die zugehörigen klinischen Verdachtsmomente beigefügt, so daß man beim Überblicken der Tafel sogleich die Gleichmäßigkeit oder Ungleichmäßigkeit der Symptome bei ein und derselben Art von Thrombus zu ersehen vermag.

Im Gegensatz zu der üblichen mehr komplizierten pathologisch-anatomischen Einteilung der Herzthromben wurde hier die einfachere Dreiteilung in freie, gestielte und wandständige gewählt, weil sie für unsere diagnostischen Zwecke genügt.

Wir haben uns die Freiheit genommen, die Fälle von *Cady*, *Bucquoy*, *Arnold*, *Stange*, *Tauber* und *Loehlein*, die in Tafel 1 als rund bzw. kuglig und „leicht verwachsen" bezeichnet sind, als freie Thromben zu klassifizieren. Es ist nämlich nicht anzunehmen, daß ein kuglicher Herzthrombus der bei der Autopsie als durch flächenhafte, dünne, leicht lösliche Verwachsungen an der Herzwand befestigt, vorgefunden wurde, ohne an seiner Oberfläche eine bestimmte, lokalisierte Verwachsungsstelle zu zeigen, auch wirklich intra vitam befestigt war. Alle Wahrscheinlichkeit spricht vielmehr dafür, daß ein solcher Thrombus bei Lebzeiten frei beweglich war und daß die sogenannten „feinen Verwachsungen", ähnlich wie bei unseren Fällen, das Resultat postmortaler Verklebungen sind. Andererseits zeigt sich ja bei manchen der bei der Autopsie als frei vorgefundenen Thromben eine mehr oder weniger ausgeprägte, lokali-

sierte Unregelmäßigkeit an der Oberfläche als Zeichen dafür, daß ein solcher Thrombus früher mit der Herzwand verwachsen gewesen sein muß, bis er dann durch den Blutstrom losgerissen wurde.

Beim Überblicken der Tafel 2 zieht die Häufigkeit eines plötzlichen Exitus in der Rubrik der freien Thromben unsere Aufmerksamkeit zunächst an. Ein solcher erfolgte in nahezu der Hälfte der Fälle. Demnächst fallen in derselben Rubrik ins Auge Symptome, die sich, ganz im Allgemeinen gesprochen, auf der Basis plötzlich eintretender intrakardialer Zirkulationsstörungen erklären ließen, nämlich plötzliche Anfälle von Angstgefühl, Ohnmachtsfälle mit Tachykardie, ganz plötzlich und unerwartet eintretende Anfälle von extremer Dyspnoe und Zyanose, und Anfälle von Konvulsionen. Demgegenüber treten embolische Prozesse sowie Gangrän und Thrombose der Extremitäten klinisch ganz in den Hintergrund. Die rechtsseitigen freien Thromben, obwohl viel seltener vorkommend als die linksseitigen, scheinen sich klinisch von den letzteren nicht zu unterscheiden. Nur eine verhältnismäßig geringe Anzahl der tabulierten freien Herzthromben zeigt vollständigen Mangel an auffallenden Verdachtsmomenten.

Eine auffallende Ähnlichkeit mit den eben besprochenen Symptomen bei den freien Herzthromben zeigt die Rubrik der gestielten Thromben. Zwar sind hier die „klinisch negativen" Fälle in der Überzahl, was jedoch an diagnostischen Verdachtsmomenten vorhanden ist, erinnert sehr stark an die freien Thromben. Auch hier stehen plötzlicher Exitus, plötzliche Anfälle von Zyanose, Dyspnoe usw. im Vordergrund des klinischen Bildes. Dabei ist es interessant zu beobachten, daß plötzlicher Tod nur in denjenigen Fällen eintrat, in denen der Thrombus mittels des Pedikels derart nahe am Klappenostium befestigt war, daß durch Umbiegen des Thrombus die Klappenöffnung versperrt werden konnte.

Dagegen zeigt die Rubrik der wandständigen Herzthromben, abgesehen von *Gerhardts* 4 Fällen von rechtsseitiger Thrombose, wenig charakteristisches. Die Mehrzahl der Fälle scheint keinerlei spezifische klinische Verdachtsmomente zu zeigen. Die „abnormal starken Beschwerden", wie sie von *Rigaci* (3) und *Zorzati* (4) hervorgehoben werden, und wie sie auch im Falle von Schiller (56) bis zu einem gewissen Grade in Erscheinung treten, können wohl als spezifische Momente nicht ohne weiteres hingenommen werden. Die Fälle von *Gerhardt* werden weiter unten näher besprochen werden.

Unwillkürlich drängt sich einem die Frage auf, inwieweit es bei den rubrizierten Fällen gelungen war, die Diagnose zu Lebzeiten zu stellen und wie sich frühere Autoren zu der Frage der Diagnostizierbarkeit von Herzthromben stellten.

Engell-Reimer im Allg. Krankenhaus zu Hamburg machte in dem dritten von *Hertz* (31) publizierten Falle von freiem Thrombus in linken

Vorhof die Diagnose von Thrombose des linken Vorhofs auf folgende Punkte hin: Mitralstenose, abnormale Kälte der Extremitäten, Embolie der rechten art. fem., Gangraen des rechten Fußes. Die bei diesem Falle auftretenden plötzlichen Anfälle von Dyspnoe und Zyanose, die wir gleich hier als eines der Charakteristika der freiem Thromben betonen wollen, scheinen von ihm für die Diagnosestellung nicht verwertet worden zu sein.

Eine weitere Diagnose zu Lebzeiten wurde von *Gerhardt* (20) in einem Falle von Thrombose des linken Herzohrs und linken Vorhofs gemacht. Bei Besprechung dieses Falles zieht *Gerhardt* die Schlußfolgerung, daß die Diagnose von Thrombose des linken Herzohres auf folgende Punkte hin gemacht werden könne: 1. Nachweis bestehender Mitralstenose, 2. auffallende Schwäche und Unregelmäßigkeit der Herzaktion von einem bestimmten Zeitpunkt an bei 3. unveränderten oder wenig veränderten Klappengeräuschen, 4. grone, massenhafte Embolien, wobei der Embolie der art. foss. Sylv. dextra spezielles Gewicht beizumessen sei, 5. systolisches Schwirren an der art. pulm. hervorgerufen durch Druck seitens des thrombosierten und erweiterten Herzohrs.

Gerhardt scheint es fernerhin gelungen zu sein, in den 4 von ihm publizierten Fällen rechtsseitiger Herzthrombose (*Gerhardt* 21—24) die Diagnose mehr oder weniger genau intra vitam gemacht zu haben. Bei der Besprechung dieser Fälle legt er sehr viel Gewicht auf das Vorkommen von Lungenembolien. Im übrigen scheint er sich an *Richardsons*[1]) Ansichten bezüglich der diagnostischen Möglichkeiten bei rechtsseitiger Herzthrombose gehalten zu haben. Der letztere sagt darüber: „Die Symptome bei rechtsseitiger Herzthrombose sind obskurer Natur. Anfangs mag gar keine Andeutung davon vorhanden sein. Später mag gelegentlich ein plötzlicher Anfall von Dyspnoe auftreten mit heftiger Palpitation und schwachem unregelmäßigen Puls. Ein anderes Mal sind plötzliche Ohnmachtsanfälle, plötzliches Schnappen nach Luft und Muskelzuckungen zu bemerken. Schließlich mag ein wirkliches Delirium erfolgen. Falls der Thrombus sich bis an das Trikuspidalostium erstreckt und dadurch den Klappenmechanismus behindert, mag ein Klappengeräusch verursacht werden. Gelegentlich kann von dem Thrombus ein Stückchen abbröckeln und eine Lungenembolie verursachen. Der Patient stirbt in der Regel an Koma, manchmal mit vorangehenden Konvulsionen."

Sehr nahe einer korrekten Diagnose kam *Macleod* (28) in seinem Falle von freiem Thrombus im rechten Vorhof. Er machte die Diagnose von Embolus im kleinen Kreislauf nahe der rechten Seite" auf folgenden Befund hin: Plötzliche Anfälle von Dyspnoe, Ohnmacht und Konvulsionen, 3—4 mal täglich mit freien Intervallen.

[1]) *Richardson*, On Coagulation of the Blood; in H. Wm. Fuller, Diseases of the Heart and Great Vessels. John Churchill, London 1863, S. 174ff.

Anläßlich der Demonstrierung des Autopsiematerials in 2 Fällen von gestieltem und einem Falle von freiem Thrombus im linken Vorhof, drückt *v. Ziemssen*[1]) seine Ansicht bezüglich der Diagnostizierbarkeit von Herzthromben dahin aus, daß die Wahrscheinlichkeitsdiagnose von Thrombose des linken Vorhofes auf folgenden klinischen Befund hin gemacht werden könne: 1. klinischer Nachweis von Mitralstenose, 2. Anzeichen schwerer Zirkulationsstörungen auf der linken Seite des Herzens: Zyanose, Dyspnoe und Kälte der Extremitäten, alle in einem Grade entwickelt wie sie nur selten in einem einfachen Falle von Mitralstenose zu beobachten sind, 3. umschriebene Gangrän der Füße verbunden mit Ödem und leichenhafter Kälte derselben. Diese Gangrän mag nach seiner Ansicht verursacht sein außer durch einen embolischen Prozeß auch durch eine arterielle Thrombose hervorgerufen durch die Verlangsamung der Blutzirkulation.

Bei einer gleichzeitigen Besprechung der von ihm aus der Literatur zusammengestellten 5 freien und 10 gestielten Herzthromben schließt *v. Ziemssen Macleods* Fall als nicht hierher gehörig aus, auf Grund seiner Lage im rechten Vorhof und der Abwesenheit einer Herzklappenstenose. Die freien sowohl wie die gestielten Thromben zeigen nach seiner Ansicht dieselben klinischen Erscheinungen, welch letztere von Störungen im kleinen Kreislauf und Embolien und Thrombosen im arteriellen System beherrscht seien. Er leugnet die Möglichkeit, daß ein plötzlicher Tod, wie er in Hansens [*Hertz* (32)] und *Macleods* (28) Fällen beschrieben worden ist, durch Obstruktion des Klappenostiums seitens eines freien Herzthrombus erfolgen könne.

Wood (2) kommt bei der Besprechung seines Falles zu dem Schluß, daß die im Gefolge von Mitralstenose vorkommenden Thromben des linken Vorhofs keinerlei charakteristischen Symptome verursachen, da alle dabei möglicherweise auftretenden klinischen Befunde ebenso zufriedenstellend auf der Basis einer einfachen Klappenobstruktion erklärt werden könnten.

In seinem ausgezeichneten Artikel über freie Herzthromben, in dem er 30 aus der Literatur gesammelte Fälle bespricht, kommt *Hewitt*[2]) zu der Überzeugung, daß eine definitive Diagnose in Fällen von freien Herzthromben vorläufig wohl kaum gelingen werde, daß aber angesichts der großen Fortschritte in den technischen Untersuchungsmethoden es in naher Zukunft möglich werden mag, durch diese Laboratoriumsuntersuchungen die Diagnose zu erleichtern.

Die eben dargelegten Meinungen der verschiedenen Autoren bezüglich der diagnostischen Möglichkeiten in Fällen von Herzthrombose

---

[1]) *v. Zjemssen*, Zur Pathologie und Diagnose der gestielten und Kugelthromben des Herzens. Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. **9**, 281. 1890.

[2]) *J. H. Hewitt*, Free Thrombi and Ball Thrombi in the Heart. Johns Hopkins hosp. reports. Monogr., New Series **1**, 1—80. 1913.

weichen zum Teil sehr stark voneinander ab und stehen auch in vieler Beziehung in starkem Gegensatz zu dem in Tafel 2 niedergelegten Material. Das Interesse konzenzierte sich früher hauptsächlich auf die Fälle mit Mitralstenose mit arteriellen Embolien, wobei eine diagnostische Differenzierung zwischen freien und wandständigen Thromben nicht versucht wurde, während unsere Tafel 2 auf einen deutlich ersichtlichen Unterschied in dem klinischen Bilde dieser beiden Arten von Thromben hindeutet. Einige kurze theoretische Erwägungen mögen darum dazu beitragen, die anscheinenden Gegensätze zu klären.

Theoretisch gesprochen, vermag *ein Symptom* bei jeder Art von Herzthrombus vorzukommen, nämlich embolische Prozesse. Dabei weisen arterielle Embolien auf einen linksseitigen, Lungenembolien auf einen rechtsseitigen Thrombus hin. Fernerhin ist anzunehemen, daß unregelmäßige, also in der Regel wandständige Herzthromben aus offensichtlichen Gründen leichter zu Embolien Anlaß geben mögen, als glatt kuglige, also in der Regel freie Thromben. Dies würde erklären, weshalb bei den von uns gesammelten freien Thromben Embolien so verhältnismäßig selten anzutreffen sind. Erst wenn ein freier Thrombus so groß geworden ist, daß er eine Stagnation des Blutes in der betreffenden Herzhöhle verursacht, mögen infolge Bildung kleiner akzessorischer Thromben Embolien leichter vorkommen, wie unsere beiden Fälle anzudeuten scheinen.

Wir werden also von der Art der embolischen Prozesse, ob im arteriellen System oder in der Lunge befindlich, auf linksseitige, bzw. rechtsseitige Lage des Thrombus schließen können. Und wir werden die wahrscheinliche Lage des Thrombus noch definitiver bestimmen können, falls eine Mitralstenose besteht, wobei wir den linken Vorhof als Lageort annehmen dürfen. Bei dieser Gelegenheit mag betont werden, daß, so häufig auch Thromben im Gefolge von Mitralstenose zu beobachten seien, die letztere keine absolute conditio sine qua non für einen Herzthrombus oder für seine Diagnostizierung ist. Die von *v. Ziemssen* vorgenommene Ausschließung des rechtseitigen freien Thrombus im Falle von *Macloed* aus der Reihe der regulären freien Herzthromben erscheint darum nicht gerechtfertigt.

Außer den embolischen Prozessen, die, wie gesagt, allen Thromben gemeinsam sein mögen, werden wandständige Herzthromben, solange sie klein sind, keinen Anlaß zu weiteren klinischen Symptomen geben. Wird ein solcher Thrombus jedoch größer und nimmt er schließlich einen erheblichen Teil der betreffenden Herzhöhle ein, ist es anzunehmen, daß er das klinische Bild zu beeinflussen vermag. Zu der ursprünglichen Herzlässion, sei es Mitralstenose oder etwas anderes, kommt nämlich dadurch ein weiteres schädigendes Moment hinzu: die durch die Thrombusmasse verursachte Behinderung des Blutstromes. Des Patienten

Leiden werden dadurch erschwert, vielleicht in einem Grade, daß ein gewisses Mißverhältnis sich einstellen mag zwischen den subjektiven Beschwerden und dem objektiven Herzbefund. Eine solche Disproportion mag dem Kliniker unwillkürlich auffallen, ohne daß er sich dafür vielleicht Rechenschaft zu geben imstande ist. Eine derartige Erscheinung beobachten wir allem Anschein nach in den Fällen von *Rigaci* (3) und *Zorzati* (4), in denen diese Disproportion als „abnormal starke Beschwerden" bezeichnet ist, und bis zu einem gewissen Grade auch in *Schillers* (56) Fall. Es muß jedoch gleich hier zugegeben werden, daß ein solcher Befund, für dessen Erkennung keinerlei feste Normen umgrenzt werden können, sondern der einzig und allein von dem subjektiven Empfinden des betreffenden Klinikers abhängt und sich nur aus einer sorgfältigen und langfristigen Beobachtung des einzelnen Falles ergeben kann, an sich allein als von keinem verläßlichen Wert für die Diagnosestellung betrachtet werden darf.

Bei einem solchen Falle, in dem der Thrombus einen sehr großen Teil der Herzhöhle oder, wie in *Schillers* und unseren Fällen, beinahe die ganze betreffende Herzhöhle einnimmt, in dem also neben „dem raumbeengenden Thrombus eine zur Lebenserhaltung des Organismus gerade noch genügende Zirkulation aufrecht erhalten wird, ist es aus leicht ersichtlichen Gründen anzunehmen, daß Anfälle intrakardialer Zirkulationsstörungen häufig vorkommen werden, sei es in Form von Ohnmachtsanfällen oder von Attacken von Dyspnoe und Zyanose, Konvulsionen usw. Derartige Anfälle unter solchen Umständen haben jedoch, im Gegensatz zu den später zu besprechenden ähnlichen Fällen bei freien Thrombosen, nichts für einen Thrombus speziell charakteristisches, sondern können angesichts des Allgemeinzustandes des Patienten vollauf als Teil der üblichen kompensatorischen Erscheinungen aufgefaßt werden.

Aus dem Vorhergehenden kann man schließen, daß bei wandständigen Herzthromben die Diagnose am ehsten gelingt in Fällen von Thrombose des linken Vorhofs bei Mitralstenose. Dabei wird die Diagnose zu basieren sein auf den klinischen Nachweis einer Mitralstenose, arterielle Embolien und, bis zu einem gewissen Grade, auf eine offensichtliche Disproportion zwischen dem objektiven Herzbefund und dem klinischen Gesamtbilde. Die Diagnosestellung anderweitig gelegener wandständiger Thromben wird wohl stets problematischer Natur sein. Es wäre darum zu empfehlen, in jedem Falle von embolischen Prozessen im arteriellen System oder in der Lunge an die Möglichkeit einer Herzthrombose zu denken, falls keine anderen Ursachen für die Embolien ersichtlich sind, und dann zu versuchen, durch sorgfältige Beobachtung des Patienten in den oben kurz angedeuteten Richtungen zu versuchen, weitere Verdachtsmomente für die diagnostische Annahme zu sammeln.

Interessantere Resultate, die bisher wenig oder gar nicht betont worden sind, ergeben sich bei theoretischen Erwägungen bezüglich der *freien* Herzthromben. Es ist nämlich anzunehmen, daß ein freier Thrombus, angesichts des fast fortwährenden Zu- und Abströmens des Blutes nicht an ein und derselben Stelle verbleiben noch sich dem Klappenostium dauernd derart fernhalten wird, daß eine Behinderung des Blutstroms nicht verursacht werden könne. Im Gegenteil ist wohl zu erwarten, daß ein solch frei beweglicher Körper durch das ein- und ausströmende Blut in fast steter Bewegung gehalten wird. Dabei wird es öfters vorkommen, daß der entweichende Blutstrom den Thrombus mitreißt und gegen das Ostium drängt, wodurch das letztere mehr oder weniger vollständig versperrt und die Strombahn unterbrochen wird. Hierbei wird eine vollständige Übereinstimmung in Form und Größe zwischen Thrombus und Ostium nicht eine notwendige Voraussetzung für eine völlige Unterbrechung der Zirkulation sein. Denn auch ein in seiner Form und Größe von der Klappenöffnung abweichender Thrombus, mit anderen Worten also ein Thrombus, der unter starren Verhältnissen das Ostium nicht vollständig zu verschließen vermag, wird unter den intra vitam obwaltenden Verhältnissen gelegentlich es doch ganz verschließen können. Der Thrombus wird nämlich nicht gegen eine Öffnung mit starrer Umgebung gedrängt, sondern gegen eine solche mit elastischen, sich kleinen Formdifferenzen bis zu einem gewissen Grade anpassenden Rändern. Eine solche durch den freien Thrombus verursachte, in einer der Herzhöhlen plötzlich eintretende Zirkulationsunterbrechung wird sich gewiß klinisch äußern. Je nach dem Zeitmonat des kardialen Zyklus, in dem die Unterbrechung eintritt und je nach ihrer Dauer und ihrem Grade mögen die Symptome bestehen in einem plötzlichen Schnappen nach Luft oder in einem Anfall von Angstgefühl mit Herzklopfen, in einem Ohnmachtsanfall mit Herzpalpitation, in einem Anfall von Dyspnoe mit Zyanose und kleinem Puls, in Konvulsionen oder schließlich in einem plötzlichen Exitus. Die Anfälle werden dadurch charakterisiert sein, daß sie unerwartet plötzlich, ohne irgendeine sich aus dem klinischen Gesamtbilde ergebende Erklärung eintreten. Und sie werden gefolgt sein von freien Intervallen. Dadurch unterscheiden sie sich von den scheinbar ähnlichen bei den fortgeschrittenen wandständigen Thromben besprochenen Anfällen, welch letztere jedoch eine leichte und offensichtliche Erklärung in einem dauernd bestehenden dekompensatorischen Zustand des Herzens findet, ein Zustand, der nach dem von uns gesammelten Material bei freien Thromben verhältnismäßig selten zu bestehen scheint, da die Mehrzahl dieser Patienten vorher dem Leiden erliegt.

Plötzlicher Tod wird wohl dann verursacht, wenn der freie Thrombus gleich bei Beginn des Entleerungsvorganges der betreffenden Herzhöhle

das ausführende Ostium für längere Zeit verschließt oder in der Klappenöffnung eingekeilt verbleibt.

Außer den eben beschriebenen Anzeichen plötzlich eintretender intrakardialer Zirkulationsunterbrechungen, mögen als weitere diagnostische Momente in Fällen von freien Herzthromben hinzukommen embolische Prozesse und der Nachweis einer bestehenden Mitralstenose, die ja freie Thromben häufig im Gefolge hat. Die letztere verstärkt nicht bloß den Verdacht auf einen Thrombus, sondern weist zu gleicher Zeit auf den linken Vorhof als Sitz desselben hin. Von den embolischen Prozessen deuten die arteriellen auf einen linksseitigen, die Lungenembolien auf einen rechtsseitigen Thrombus hin. Wie bereits oben angedeutet wurde und auch aus dem von uns gesammelten Material zu ersehen ist, sind Embolien bei freien Thromben nicht häufig zu erwarten, da die letzteren in der Regel von glattrunder Form, dem Blutstrom weniger Anhalt zum Losreißen kleiner Teilchen bieten, als die mehr unregelmäßigen wandständigen Thromben.

Wir sehen, daß die eben ausgeführten Erwägungen bezüglich der diagnostischen Möglichkeiten in Fällen von freien Herzthromben mit dem betreffenden Inhalt der Tafel 2 auffallend übereinstimmen. Es ist nicht zu leugnen, daß die Diagnose *freier Thrombus* in geeigneten Fällen definitiv gestellt werden kann. Dabei wird das hauptsächlichste diagnostische Moment in jenen charakteristischen Anzeichen plötzlicher, unerwartet eintretender, durch das klinische Gesamtbild nicht zu erklärender intrakardialer Zirkulationsstörungen liegen, und bestärkt werden in manchen Fällen durch die übrigen vorher erwähnten diagnostischen Punkte. Es muß ferner betont werden, daß plötzlicher Exitus, im Gegensatz zu *v. Ziemssens* Annahme, als direkte Ursache einer durch den Thrombus verursachten Verschließung eines Ostiums, ein bei freien Thromben verhältnismäßig sehr häufiges und sehr charakteristisches Vorkommnis ist.

Gestielte Herzthromben endlich werden, falls sie entfernt vom Ostium befestigt sind, in der Regel keinen Anlaß zu irgendwelchen speziellen Symptomen geben. Wenn sie jedoch mittels eines biegsamen Stiels derart nahe an der Klappenöffnung sitzen, daß sie, sich umbiegend, das Ostium zu verschließen vermögen, wie in den Fällen von *Hertz* (29), *Hartill* (33) und *Proust* (25), werden wir aus naheliegenden Gründen annehmen dürfen, daß sie unter solchen Bedingungen Anlaß zu denselben Anfällen plötzlicher intrakardialer Zirkulationsstörungen beziehungsweise zum plötzlichen Exitus geben werden, wie wir es bei den freien Thromben beschrieben haben und wie es auch auf der Tafel 2 zu folgen scheint. Und auch bezüglich der Möglichkeit weiterer diagnostischen Momente werden sie den freien Thromben gleichen. Sie werden jedoch aus dem erwähnten Grunde selten in diagnostizierbarer Form vorkommen und

dann auch diagnostisch von den freien Thromben nicht zu differenzieren sein.

Aus dem bisher gesagten geht hervor, daß unter günstigen Umständen jede Art von Thrombus zu derartigen klinischen Anzeichen Anlaß geben kann, daß die Diagnose intra vitam ermöglicht wird. Insbesondere sind es die freien und bis zu einem gewissen Grade auch die gestielten Thromben, die charakteristische Symptome hervorzubringen vermögen. Es ist selbstverständlich, daß das die besprochenen jeweiligen diagnostischen Momente in verschiedenen Kombinationen vorkommen mögen. Und es kann sein, daß manchmal die klinisch stark in die Augen fallenden embolischen und sekundären thrombotischen Prozesse in Gemeinschaft mit einer Mitralstenose derart das klinische Bild beherrschen, daß unsere Aufmerksamkeit weniger oder gar nicht angezogen wird von Anzeichen plötzlicher intrakardialer Zirkulationsstörungen, die manchmal nur leichter Art sein mögen, an deren Häufigkeit im Gefolge von Herzläsionen wir gewohnt und die auf der Basis einer einfachen Klappenläsion zu erklären, wir nur zu geneigt sind. Beim Durchsuchen der Literatur drängt sich einem unwillkürlich die Überzeugung auf, daß der Grund für die äußerste Seltenheit der Diagnose von Herzthrombose nicht sowohl der Mangel an spezifischen diagnostischen Momenten ist, als vielmehr die Tatsache, daß die Möglichkeit eines solchen Zustandes bei den diagnostischen Erwägungen in Herzfällen fast gar nicht mit in Betracht gezogen wird. Ist einmal erst das klinische Interesse an diesem Zustande wieder erwacht, wird die Diagnose auch öfters gemacht werden. Denn ist einmal in einem bestimmten Falle der leiseste Verdacht auf einen Herzthrombus bei den klinischen Erwägungen aufgekommen, dann wird die dahingehende Weiterverfolgung des klinischen Bildes gar oft scheinbar unbedeutende diagnostische Momente zur Beachtung bringen, die ohne eine solche Verdachtsidee unbeachtet geblieben wären.

Schließlich kommt, allerdings vorläufig wohl nur in äußerst seltenen Fällen, als weiteres diagnostisches Hilfsmittel die Röntgenologie hinzu. Große, kompakte, gut umschriebene Herzthromben, die infolge ihrer Größe weder von dem Blutstrom noch von den Herzkontraktionen wahrnehmbar bewegt werden, können, wie in unseren beiden Fällen, röntgenologisch intra vitam zur Darstellung gebracht werden. Ihre radiographische Darstellbarkeit mag mitunter dadurch erleichtert sein, daß manche dieser großen Thromben zum Teil mit Kalziumsalzen imprägniert sind. Das radiographische Merkmal bei einem Thrombus im linken Vorhof besteht in einem rundlich-ovalen dichteren Schatten innerhalb des Basalteiles der üblichen röntgenologischen Herzsilhouette. Ein solcher intrakardialer Schatten kann, unter gleichzeitiger Beurteilung der klinischen Seite des Falles, sich als pathognomonisch für einen Herzthrombus erweisen.

Tafel 1.

Nr.	Jahr	Autor	Journal	Patient		Klinische Diagnose
				Geschl.	Alter	
1.	1809	Burns	Observat. on some of the most import. Diseas. of the Heart Edinb. 1809, S. 191	männl.	—	Herzinsuffizienz
2.	1814	W. Wood	Edinb. Med. und Surg. Journal X, S. 50. 1814	weibl.	15	Rheumatismus Mitralstenose
3.	1828	Rigari	Arch. gén. d. Méd. XVII, S. 276. 1828	weibl.	Erwachsen	Chronische Herzläsio
4.	1832	Zorzati	Arch. gén. d. Méd. XXX. S. 401, 1832.	weibl.	21	Chronische Herzläsio
5.	1833	Choisy	Bull. d. l. Soc. Anat. de Paris XIII, S. 65. 1833	männl.	47	Chronische Herzläsion Dekompensation
6.	1842	Depuisaye	Bull. d. l. Soc. Anat. de Paris XVII, S. 173. 1842	männl.	19	Rheumatismus Mitralstenose
7.	1843	Dubreul	Gaz. méd. d. Paris 1843, S. 512	männl.	64	Mitralstenose
8.	1843	Dubreul	Gaz. méd. d. Paris 1843, S. 512	weibl.	34	Chronische Herzläsio
9.	1845	King	Lancet 1845, S. 428	weibl.	55	Herzinsuffizienz
10.	1845	King	Lancet 1846, S. 428	weibl.	45	Herzinsuffizienz
11.	1845	Ryau	Zitiert von King	weibl.	18	Pneumonie mit folgen Herzläsion
12.	1853	Caron	Gaz. méd. de Paris 1853, S. 1881	weibl.	29	Chronische Herzinsuffiz
13.	1854	Caron	Bull. d. l. Soc. Anat. de Paris XXIX, S. 77. 1854	weibl.	36	Chronische Herzinsuffiz
14.	1856	Cady	Boston Med. und Surg. Journal LIII, S. 477. 1856	männl.	26	Pleuro-Pneumonie
15.	1856	Cady	Boston Med. und Surg. Journal LIII, S. 477. 1856	weibl.	5. Mon.	Erstickungsanfälle
16.	1856	Cady	Boston Med. und Surg. Journal LIII, S. 477. 1856	männl.	2	Dysentery
17.	1858	Van der Byl	Transact. Pathol. Soc. London IX, S. 89. 1858	weibl.	25	Mitralstenose
18.	1862	Kottmeier	Virch. Arch. XXIII, S. 434. 1862	männl.	47	Chronische Herzläsio
19.	1863	Ogle	Transact. Pathol. Soc. London XIV, S. 127. 1863	weibl.	43	Herzinsuffizienz

Tafel 1.

Spezifische Gewichte	Thrombus				Bemerkungen
	Lage	Größe	Form	Befestigung	
ämorrh. Infarkt der Lunge	r. Vorhof	groß	unregelmäßig	gestielt	
nfälle von Dyspnoe					
ötzliche Ohnmachtfälle: 3—4 täglich	l. Vorhof	klein	oval	frei	Thrombus liegt auf dem Ostium, „wahrscheinlich" die Anfälle hervorrufend.
Abnormal starke Beschwerden	l. Kammer	groß	unregelmäßig	adhaerent	
Serordentlich starke Beschwerden	r. Vorhof	groß	unregelmäßig	adhaerent	
keine	l. Herzohr	kleinhühnereigroß	pyriform	gestielt	Autor gibt eine ausgezeichnete Übersicht der früheren Literatur.
keine	l Vorhof	—	unregelmäßig	gestielt	Befestigt am For. ovale.
keine	l. Vorhof	3 × 3 cm	—	gestielt	
keine	l. Vorhof	—	unregelmäßig	gestielt	
keine	l. Vorhof	kleinhühnereigroß	unregelmäßig	gestielt	Befestigt am For. ovale.
keine	l. Vorhof	hühnereigroß	oval	gestielt	
keine	l. Vorhof	mässig groß	diffus	adhaerent (?)	
keine	l. Kammer	kleinapfelgroß	unregelmäßig	adhaerent	Inmerhalb einer aneuismatischen Ausbuchtung der Wand der linken Kammer.
lötzlicher Exitus	l. Vorhof	4 × 5 cm	ungleichmäßig	frei	
Konvulsionen lötzlicher Exitus	l. Kammer	3 × 1 × ½ cm	ungleichmäßig rundl.	„leicht" adhaerent	Zu Lebzeiten höchstwahrscheinlich frei.
Konvulsionen ötzlicher Exitus	l. Kammer	klein	—	frei	
Konvulsionen ötzlicher Exitus	r. Vorhof	1 × ½ cm	zylindrisch	frei	
ötzlicher Exitus	l. Vorhof	erbsengroß	kugelig	frei	
keine	l. Kammer	2½ × 2 cm	oval	gestielt	Calcium-Niederschläge im Thrombus.
keine	l. Vorhof	2½ cm	rund	frei	

Taf

Nr.	Jahr	Autor	Journal	Patient		Klinische Diagnose
				Geschl.	Alter	
20	1863	Gerhardt	Würzburg. med. Zeitschr. IV, S. 150. 1863	weibl.	22	Rheumatismus Mitralstenose u. Insuffiz
21	1864	Gerhardt	Würzburg. med. Zeitschr. V, S. 221. 1864	männl.	63	Ulcus Ventriculi Chron. Myokarditis Thrombose r. Herzsei
22	1864	Gerhardt	Würzburg. med. Zeitschr. V, S. 221. 1864	männl.	57	Rheumatismus Aorta-Insuffizienz Thrombose r. Herzsei
23	1864	Gerhardt	Würzburg. med. Zeitschr. V, S. 221. 1864	weibl.	19	Rheumatismus Mitralstenose Pericarditis Thrombose r. Vorho
24	1864	Gerhardt	Würzburg. med. Zeitschr. V, S. 221. 1864	weibl.	56	Ca Ventriculi Mitralstenose u. Insuffiz Thrombose r. Vorho
25	1864	Proust	Compt. rend. d. sc. méd. u. d. Biol. I, S. 51. 1864	männl.	58	Mitral-Insuffizienz
26	1869	Bucquoy	Gaz. hébd. March 5, S. 155. 1869	weibl.	26	Mitral-Insuffizienz
27	1877	Millard	Gaz. d'Hopitaux L, S. 534. 1877	weibl.	30	Mitralstenose
28	1883	Macleod	Edinburg. med. Journal XXVIII, S. 696. 1883	männl.	27	Embolus im kleinen K lauf nahe d. rechten S
29	1885	Hertz	Deutsch. Arch. f. kl. Med. XXXVII, S. 74. 1885	weibl.	39	Rheumatismus Herzinsuffizienz
30	1885	Hertz	Deutsch. Arch. f. kl. Med. XXXVII, S. 74. 1885	weibl.	74	Chronische Herzläsio
31	1885	Hertz (Fall Engoll-Reimer)	Deutsch. Arch. f. kl. Med. XXXVII, S. 74. 1885	männl.	23	Rheumatismus Mitralstenose Thrombus l. Vorhof
32	1885	Hertz (Fall Hansen)	Deutsch. Arch. f. kl. Med. XXXVII, S. 74. 1885	weibl.	39	Mitralstenose u. Insuffiz
33	1886	Hartill	Brit. med. Journal May 22, S. 973. 1886	männl.	59	Herzläsion

ortsetzung).

Spezifische Symptome	Thrombus				Bemerkungen
	Lage	Größe	Form	Befestigung	
Hemiplegie. Plötzl. fälle von Dyspnoe. edem unt. Extrem.	l. Vorhof	groß	diffus	adhaerent	
Hemorrh. Lungen- rkt. Oedem d. Füße. Plötzlicher Exitus	Beide Kammern r. Vorhof	Teile der Herzhöhl. ausfüllend	diffus	adhaerent	
Lungen-Embolie. fälle von Dyspnoe. edem unt. Extrem.	r. Vorhof r. Kammer	Teile der Herzhöhl. ausfüllend	diffus	adhaerent	
morrh. Infarkt. r. ge. Plötzl. Anfalle Dyspnoe. Oedem unt. Extrem.	r. Herzohr	Herzohr ganz ausfüllend	diffus	adhaerent	
zliche Anfälle von pnoe. Hemorrh. In- t. r. Lunge. Oedem unt. Extrem.	r. Herzohr l. Vorhof	Teile der Herzhöhlen ausfüllend	diffus	adhaerent	
zliche Anfälle von pnoe. Anfälle von Konvulsionen	r. Vorhof	$7^1/_2$ cm	ovvid	gestielt	Teilweise verkalkt. — So gelegen, daß er auf das Ostium fallen nnd es schließen kann.
älle von Konvul- sionen	l. Kammer	hühnerei-groß	rund	„leicht" adhaerent	Wahrscheinlich frei zu Lebzeiten.
keine	l. Vorhof	mandel-groß	unregelmäßig	adhaerent	
l. Anf. v. Dyspnoe. nacht und Konvul- n, 3—4 mal täglich, freien Intervallen	r. Vorhof	halb-walnuß-groß	rund	frei	Thrombus lag neben der Trikuspidalklappe, „wahrscheinlich die Anfälle hervorrufend".
licher Anfall extr. noe mit Kollaps und Exitus	l. Vorhof	$5^1/_2 \times 4$ cm	birn-förmig	gestielt	So gelegen, daß er das Ostium ganz zu verschließen vermag.
keine	l. Vorhof	$2^1/_2 \times 2$ cm	birn-förmig	gestielt	Befestigt am Eingang ins Herzohr. — Teilweise ververkalkt.
l. Anf. v. Dyspnoe. d. Extremitäten. lie r. Art. Femor. angrän r. Fuß	l. Vorhof	klein	rund	frei	Diagnose: Thrombus im l. Vorhof wurde von Engell-Reimer i. Allg. Krankh. zu Hamburg gemacht.
tzlicher Exitus	l. Vorhof	4 cm	rund	frei	Rollt heraus bei Öffnung des Vorhofs.
tzlicher Exitus	l. Vorhof	klein-hühnerei-groß	etwas unregelmäßig	gestielt	Gerade über Ostium gelagert, so daß Thrombuskörper dasselbe vollständig zu verdecken vermag.

Nr.	Jahr	Autor	Journal	Patient		Klinische Diagnose
				Geschl.	Alter	
34	1890	Arnold	Zieglers Beiträge VII, S. 29. 1890	weibl.	23	Mitralstenose
35	1891	Osler	Johns Hopk. Hosp. Rep. II, S. 56. 1891	weibl.	35	Mitralstenose
36	1891	Osler	Johns Hopk. Hosp. Rep. II, S. 56. 1891	weibl.	48	Mitralstenose
37	1891	Fürbringer	Deutsch. med. Wochenschr. XVI, S. 505. 1890	junges Kind	junges Kind	Scharlach; Nephritis; Herzläsion
38	1892	Bergé	Frans. anat. Soc. Paris VI, S. 333. 1892	weibl.	35	Cardio-Nephritis
39	1892	Redtenbacher	Wien. kl. Wochenschr. V, S. 688. 1892	weibl.	46	Scharlach; Rheumatismus; Mitralstenose
40	1892	Lang	Wien. kl. Wochenschr. V, S. 618. 1892	weibl.	44	Mitralstenose
41	1893	Krumbholz	Arb. a. d. med. Klinik Leipzig 1893, S. 328	weibl.	41	Rheumatismus; Mitralstenose
42	1893	Krumbholz	Arb. a. d. med. Klinik Leipzig 1893, S. 328	männl.	58	Chronische Herzläs
43	1893	Völcker	Zentralbl. f. Allg. Pathol. V, S. 954. 1893	weibl.	53	Chronische Bronchi Chronische Nephri
44	1893	Stange	Arb. a. d. Pathol. Inst. z. Göttingen 1893, S. 232	männl.	29	Herzsuffizienz
45	1894	Pawlowski	Zeitschr. f. Klein-Med. XX, S. 482. 1894	weibl.	47	Mitralstenose
46	1896	Tauber	Jahrb. d. Wiener k. k. Krankenh.-Anstalt V, S. 345. 1896/98	männl.	28	Mitralstenose
47	1896	Pulawski	Gaz. Lekarska, Warschau 1896, Nr. 14—15	männl.	—	Lues myokarditis Mitralstenose
48	1896	Pulawski	Gaz. Lekarska, Warschau 1896, Nr. 14—15	Junge	—	Chron. Bright'sche N Krankheit Mitralste Aorten-Stenose

Fortsetzung).

Spezifische Symptome	Thrombus				Bemerkungen
	Lage	Größe	Form	Befestigung	
keine	l. Vorhof	$3^1/_2$ cm	kugelig	„leicht" adhaerent	Höchstwahrscheinlich zu Lebzeiten frei.
keine	l. Vorhof	klein-hühnereigroß	rund	frei	
keine	l. Vorhof	füllt ganzes Herzohr	unregelmäßig	teilweise adhaerent	
Plötzlicher Exitus	15 Thromben im r. Vorhof	erbsengroß	kugelig	einige frei, andere adhaerent	
keine	l. Vorhof	kleinapfelgroß	rund	gestielt	
keine	l. Vorhof l. Herzohr	$3^1/_2$ cm ganz ausfüllend	kugelig diffus	frei adhaerent	
tzliche Anfälle von werer Tachykardie Ohnmachtsanfällen	l. Vorhof	klein	rund	frei	
älle von Dyspnoe extremer Cyanose.	l. Vorhof	hühnereigroß;	kugelig	frei	
alte Extremitäten. edem unt. Extrem.	l. Herzohr	ganz ausfüllend	diffus	adhaerent	
keine	r. Vorhof	Vorhof ganz ausfüllend	birnförmig	gestielt	
keine	l. Vorhof	groß	oval	angewachsen ans offene For. ovale	Keine Klappenläsion.
tarke Abdominalschmerzen. lötzlicher Exitus	l. Vorhof	walnußgroß	rund	„leicht" adhaerent	Wahrscheinlich zu Lebzeiten frei.
tzliche Schwächeälle. Extreme Abominalschmerzen	l. Vorhof	walnußgroß	rund	gestielt	
lötzlicher Exitus	l. Vorhof	$3^1/_2$ cm	kugelig	„leicht" adhaerent	Wahrscheinlich zu Lebzeiten frei.
keine	l. Vorhof	groß	unregelmäßig	adhaerent	
keine	l. Vorhof	groß	unregelmäßig	adhaerent	

Taf

Nr.	Jahr	Autor	Journal	Patient		Klinische Diagnose
				Geschl.	Alter	
49.	1897	Osler	Montreal med. journ. XXV, S. 729. 1897	weibl.	20	Mitralstenose
50.	1900	Loehlein	Inaug. Diss. Univ. Giessen 1900	weibl.	47	Mitralstenose
51.	1901	Wadsworth	Journ. amerik. med. Ass. XXXVII, S. 477. 1901	männl.	40	Chronische Herzläsio
52.	1902	Ruez	Inaug. Diss. Marburg 1902	weibl.	36	Chronische Herzläsio
53.	1906	Bunting	Journ. exp. Med. VIII, S. 365. 1906	weibl.	29	Mitralstenose
54.	1912	Oppenheimer	Proceed. N. Y. Path. Soc. XII, S. 217. 1912	weibl.	53	Chronische Nephritis
55.	1913	Wier	Zitiert von Hewitt: Johns Hopk. Hosp. Rep. New Ser. I, S. 43. 1913	weibl.	36	Mitralstenose
56.	1920	Schiller	Virch. Arch. 228, S. 276. 1920	männl.	26	Mitralstenose u. Insuffizi
57.	1924	Unser Fall I	—	weibl.	26	Mitralstenose
58.	1924	Unser Fall II	—	männl.	34	Mitralstenose

Schlußfolgerungen.

Auf Grund der aus der Literatur zusammengestellten Befunde, der oben dargelegten theoretischen Erwägungen, sowie des in Form unserer beiden Fälle neu hinzukommenden Materials, sind wir bezüglich der diagnostischen Möglichkeiten in Fällen von Herzthromben zu den folgenden Schlußfolgerungen berechtigt:

ortsetzung).

Spezifische Symptome	Thrombus				Bemerkungen
	Lage	Größe	Form	Befestigung	
ötzliche Anfälle von spnoe. Ödem der ße. Plötzlicher Exitus	l. Vorhof	klein-hühnerei-groß	ovoid	frei	Kleine Rauheit am Thrombus indiziert früher Befestigungsstelle. Todesursache: „Losreißung des Thrombus und Verstopfung des verengten Ostium".
Hemiplegie. Plötzlicher Exitus	l. Vorhof	3½ cm	oval	„leicht" adhaerent	Wahrscheinlich zu Lebzeiten frei.
Plötzlicher Exitus	l. Vorhof	5 cm	oval	frei	
ederholte Ohnmachtsanfälle	l. Vorhof	3 cm	kugelig	frei	
keine	l. Vorhof	3 cm	rund	frei	
erebrale Embolie. iemlich plötzlicher Exitus	l. Vorhof	hühnerei-groß	—	gestielt	Aus For. ovale befestigt.
keine	l. Vorhof	3½ cm	rund	frei	*Hewitt* gibt eine ausgezeichnete Besprechung von 30 aus der Literatur von ihm zusammengestellten Fällen von freien Herzthromben.
älle von extremer pnoe. Starkes Ödem unteren Extremitäten	l. Vorhof	ganzen Vorhof ausfüllend	diffus	adhaerent	Enorme Dilatation des L. Vorhofs.
Hemiplegie. Plötz- Ohnmachtsanfälle Dyspnoe. Embolie r. Brachialis	l. Vorhof	ganzen Vorhof ausfüllend	rundlich	„leicht" adhaerent	Wahrscheinlich ursprünglich freier Thrombus.
Hemiplegie. Extreme pnoe und Cyanose. m r. Hand und r. Fuß	l. Vorhof	ganzen Vorhof ausfüllend	rundlich	„leicht" adhaerent	Wahrscheinlich ursprünglich freier Thrombus.

1. Von den verschiedenen Arten von Herzthromben sind es die *freien* Thromben, die am ehesten Anlaß zu derartigen klinischen Anzeichen geben können, daß eine Diagnose ermöglicht wird.

Die ersten und häufigsten Verdachtsmomente bestehen in der Regel in Anzeichen plötzlicher intrakardialer Zirkulationsstörungen. Diese Zirkulationsstörungen mögen sich äußern in plötzlichem Schnappen nach Luft, verbunden mit Herzklopfen, Ohnmachtsanfällen mit starker

Tafel 2. *Klassifikation der Symptome nach der Art des Thrombus.*

Freie Thromben				Gestielte Thromben				Wandständige Thromben			
Linke Seite		Rechte Seite		Linke Seite		Rechte Seite		Linke Seite		Rechte Seite	
Fall	Spezif. Sympt.	Fall	Spezif. Sympt.	Fall	Spezif. Sympt.	Fall	Spezif. Sympt.	Fall	Spezif. Sympt.	Fall	Spezif. Sympt.
Wood (2)	Mitralstenose Plötzliche Ohnmachtsanfälle	Cady III (16)	Konvulsionen Plötzl. Exitus	Choisy (5)	Keine	Burns (1)	Plötzl. Anfälle von Dyspnoe Hämorrh. Infarkt d. Lunge	Rigaci (3)	Abnormal starke Beschwerden	Zorzati (4)	Abnormal starke Beschwerden
Caron II (13)	Plötzl. Exitus	Macleod (28)	Plötzl. Anfälle v. Dyspnoe, Cyanose, Ohnmacht u. Konvulsionen, mit freien Intervallen	Depuitaye (6)	Keine	Proust* (25)	Plötzl. Anfälle von Dyspnoe u. Konvulsionen	Ryan (11)	Keine	Gerhardt (21)	Hämorrh. Infarkt. Rt. Lunge Ödem d. Füße; Plötzl. Exitus
Cady I (15)	Anfälle von Konvulsionen Plötzl. Exitus	Juerbringer (37)	Plötzl. Exitus	Dubreul (7)	Keine	Krumbholz II (42)	Keine	Caron I (12)	Keine	Gerhardt (22)	Hämorrh. Infarkt. Rt. Lunge: Ödem unt. Extrem. Plötzl. Anfälle v. Dyspnoe
Cady II (15)	Konvulsionen Plötzl. Exitus			Dubreul (8)	Keine			Gerhard (20)	Mitralstenose; Plötzl. Anfälle von Dyspnoe; Stark. Ödem d. unt. Extrem.	Gerhardt (23)	Hämorrh. Infarkt. Rt. Lunge: Ödem unt. Extrem. Plötzl. Anfälle v. Dyspnoe
Van der Byl (17)	Mitralstenose Plötzl. Exitus			King (9)	Keine			Millard (27)	Keine	Gerhardt (24)	Hämorrh. Infarkt. Rt. Lunge; Anfälle von Dysnoca Ödem d. Extrem.
Ogle (19)	Keine			King (10)	Keine			Osler (36)	Keine		
Bucquoy (26)	Anfälle von Konvulsionen			Kottmeier (18)	Keine			Voelcker (43)	Keine		
Hertz (31)	Mitralstenose; Embolie Rf-Temoralis; Kälte d. Extrem Gangrän Rt. Fuss.			Hertz (30)	Keine			Pulawski (48)	Keine		
Hertz	Mitralstenose			Borgé	Keine			Pulawski	Keine		

Arnold (34)	Keine
Redtenbacher (39)	Keine
Lang (40)	Mitralstenose Plötzliche Ohnmachtsanfälle mit extremer Partiykardie
Krumbholz (41)	Mitralstenose Plötzl. Anfälle v. Dyspnoe u. extrem. Cyanose: Kälte d. Extrem.: Ödem unt. Extrem.
Stange (44)	Starke Abdominalschmerzen Plötzl. Exitus
Tauber (46)	Mitralstenose Plötzl. Exitus
Osler (49)	Mitralstenose Anfälle von Dispnoe Ödem d. Füße Plötzl. Exitus
Loehlein (50)	Mitralstenose L. Hemiplegie Plötzl. Exitus
Wadsworth (51)	Plötzl. Exitus
Ruez (52)	Wiederkehrende Anfälle v. Ohnmacht mit Cyanosis
Bunting (53)	Mitralstenose Extrem. Cyanose
Wier (54)	Keine
Hartill* (33)	Plötzl. Exitus
Pawlowski (45)	Plötzliche Schwächeanfälle Starke Abdominalschmerzen
Oppenheimer (54)	Hemiplagie; ziemlich plötzl. Exitus

*) Der biegsame Stiel des Thrombus ist so nahe am Ostium befestigt, daß der Thrombus das letztere zu sperren vermag.

Palpitation, plötzlichen Anfällen von Dyspnoe und Zyanose mit kleinem Puls oder in Anfällen von Konvulsionen.

Diese Anfälle sind charakterisiert durch unerwartet plötzliches Auftreten, ihre Unerklärbarkeit aus dem objektiven Herzbefund und aus der Gesamtbeurteilung des Falles, sowie durch freie Intervalle.

Plötzlicher Exitus als Folge einer völligen Obstruktion des Ostiums durch den freien Thrombus ist ein häufiges und charakteristisches Vorkommnis.

Als bestärkende diagnostische Momente treten hinzu der klinische Nachweis einer gleichzeitig bestehenden Mitralstenose, die auf den linken Vorhof als Sitz des Thrombus hinweist, und embolische Prozesse, von denen arterielle auf einen linksseitigen, Lungenembolien auf einen rechtsseitigen Thrombus deuten.

2. Von den *gestielten* Herzthromben vermögen in der Regel nur diejenigen Anlaß zu charakteristischen Symptomen zu geben, die mittels eines biegsamen Pedikels derart nahe am Ostium befestigt sind, daß sie, von dem durchfließenden Blutstrom gegen die Klappenöffnung gedrängt, die letzteren verschließen können. Die dadurch verursachten klinischen Erscheinungen gleichen den bei freien Thromben beschriebenen, und auch bezüglich der weiteren möglichen diagnostischen Momente gleichen sie den letzteren. Plötzlicher Exitus ist auch hier ein charakteristisches Vorkommnis. Eine Differenzialdiagnose zwischen gestielten und freien Thromben ist nicht möglich.

3. Bei *wandständigen* Herzthromben werden die diagnostischen Möglichkeiten sich beschränken auf die Fälle von Mitralstenose mit embolischen Prozessen, wobei es sich naturgemäß jedesmal um Thrombose des linken Vorhofs handeln wird. Hierfür ist der von *v. Ziemssen* aufgestellte Symptomkomplex von praktischer Bedeutung.

Embolische Prozesse an und für sich selbst, wenn sie in massenhafter Form auftreten, sind von keinem besonderen Wert für die Diagnose von Herzthrombose. Sie mögen jedoch den Verdacht auf eine solche Möglichkeit lenken, falls sie verbunden sind mit einer gewissen Disproportion zwischen den Beschwerden des Patienten und dem objektiven Herzbefund.

4. Große, kompakte, wohlumschriebene Herzthromben, die infolge ihrer Größe weder durch den Blutstrom noch durch die Herzkontraktion namhaften Bewegungen unterworfen sind, können *röntgenologisch* intra vitam zur Darstellung gebracht werden. Das radiographische Merkmal im Falle eine solchen Thrombus im linken Vorhof besteht in einem rundlich-ovalen dichteren Schatten innerhalb der üblichen röntgenologischen Herzsilhouette. Ein solcher intrakardialer Schatten kann unter gleichzeitiger Beurteilung des klinischen Gesamtbildes des Falles sich als pathognomonisch für einen Herzthrombus erweisen.

Zur Frage der Resistenz der Erythrocyten beim Flecktyphus.

Von
Prof. **M. A. Dychno.**

(Aus dem Hygienischen Institut der Universität Smolensk [Rußland]).

(*Eingegangen am 1. August 1924.*)

Heutzutage existiert keine andere Meinung mehr außer der, daß die Infektionswirkungskraft des Flecktyphus zu den starkwirkenden Giften gehört, und daß im Blute, der Trägerin dieses Giftes, der Kampf zwischen dieser vernichtenden Kraft und dem Organismus vor sich geht. Selbstverständlich kann das Blut sich wie ein indifferentes Medium verhalten, sich dem schweren Trauma nicht unterwerfen und auch keine Mittel zur Selbstverteidigung in sich finden. Von diesem Gesichtspunkt ausgehend, bietet die Frage der Resistenzfähigkeit der roten Blutkörperchen beim Flecktyphus ein großes Interesse. Die Aufklärung der Standhaftigkeit der roten Blutkörperchen und ihr Schwanken beim Flecktyphus, das ist die Aufgabe, welche ich mir bestimmte. Bevor ich mich zu meinen Beobachtungen wende, möchte ich die Frage, was man unter dieser physiologischen Erscheinung versteht, erläutern. Unter dem Namen Resistenz begreift man einen festgesetzten Komplex von Erscheinungen, welcher die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten in Struktur und Funktion gegen verschiedenartige schädliche Einflüsse physiologischen und chemischen Ursprungs bewirkt.

Zum erstenmal hat *Maragliano* die Resistenz roter Blutkörperchen in bezug auf Wärme und Kälte studiert. *Rollet*, *Bernstein* und *Lacker* erforschten die Standhaftigkeit der Erythrocyten bei verschiedenem Alter und Geschlecht; *Gallerni* und *Batazu* bei Erscheinungen sowohl durch Mangel als auch Überfluß der Ernährung hervorgerufen; *Morawitz*, *Pratt*, *Itomia Pratt*, *Rosenthal*, *Talquist*, *Schoustrow*, *Hirschfeld* u. a. — bei Wirkung aufs Blut verschiedener Blutgifte: Äther, Alkohol, Sublimat, Chloroform, Phenylhydrasin, Saponin u. a. Das größte Interesse bietet die Erforschung der Resistenz der Erythrocyten in bezug auf Kochsalzlösungen. Es muß bemerkt werden, daß rote Blutkörperchen dem Osmosgesetze sich unterwerfen. In etwa 0,9% Kochsalzlösungen — isotonischen — verändern sie sich gar nicht. In stärkeren als 0,9% Kochsalzlösungen — also hyperisotonischen — wird den Erythrocyten Wasser entzogen, wonach sie zusammenschrumpfen. Wenn man schwächere Lösungen verwendet, dringt in die roten Blutkörperchen Wasser, infolgedessen sie aufschwellen, wobei dann die Erythrocyten Hämoglobin zu verlieren anfangen und schließlich bei Erscheinungen

eines sehr großen Unterschieds im osmotischen Drucke vollständig zerstört werden, es tritt völliger Verlust des Hämoglobins ein, und das Blut wird lackfarben. Also auf diese Weise, wenn man das Blut in Berührung mit Kochsalzlösungen verschiedener Konzentration bringt, wird es möglich, den Grad des Widerstandes der Erythrocyten im gegebenen Blute, ihre Standhaftigkeit und Resistenz festzustellen. Die genannte osmotische Resistenz ist, laut klassischen Arbeiten, erstens vom osmotischen Drucke der globulären Flüssigkeit der Erythrocyten, zweitens von der Resistenz ihrer Protoplasmenwand abhängig. Es muß betont werden, daß der Organismus das osmotische Gleichgewicht roter Blutkörperchen mit besonderer Sorgfältigkeit bewahrt, was durch eine Reihe von Forschern, welche verschiedenartige Methodik für die Bestimmung der Resistenz der Erythrocyten anwendeten, bekräftigt wurde. Worin besteht die Methodik der Bestimmung der Blutresistenz? Sie basiert auf 2 Prinzipien: makrospokischen — Methode von *Hamburger* — und mikroskopischen — von *Janowsky*. *Hamburger* verwendet eine Reihe von Zentrifugengläschen mit verschiedenen Kochsalzlösungen, welche einen Unterschied in Konzentration von NaCl darstellen. In jedes Zentrifugengläschen, enthaltend zwei Kubikzentimeter der oben genannten Lösung, bläst man 0,05 ccm Blut, schüttelt gut um und läßt 15 Minuten in Ruhe, darauf wird zentrifugiert, und alsdann beobachtet man, in welchem Gläschen Hämoglobin ausgeschieden ist; z. B. wenn 0,5% der Kochsalzlösung farblos blieb, in der 0,49%-Lösung eine rötliche Nuance auftrat, wurde die Lösung, welche 0,5% stark war, nach *Leimbeck* als „Resistenzminimum" betrachtet. Im Normalblute ist das Resistenzminimum 0,46% NaCl; nach *Mosso* wird als Resistenzmaximum diejenige Lösung bezeichnet, in welcher eine völlige Hämolyse der Erythrocyten gefunden wurde. Modifikationen, welche diese Methode der Resistenzbestimmung durch *Lembeck*, *Viola*, *Ribierre*, *Mosso*, *Gallemus* u. a. erlitt, betreffen erstens die Methode der Bearbeitung des Bluts in Hinsicht der Defibrinierung, Zentrifugierung, zweitens der Beziehung des Quantums von NaCl zum Blute, drittens in der Zeit, binnen welcher die physiologische Lösung auf das Blut wirkt. So verwendet z. B. *Robierre* Probierröhrchen, von 0,48 bis 0,28% der Lösung enthaltend, wobei der Unterschied in Konzentration 0,02% ausmacht; man zentrifugiert 5 Min. Die Lösungen werden folgendermaßen bereitet: von 0,5% Kochsalzlösung werden 50 Tropfen in das erste Zentrifugengläschen, 48 in das zweite, 46 in das dritte usw. eingegossen, darauf jedes derselben auf 50 Tropfen mit destilliertem Wasser gefüllt. In der Norm tritt Hämolyse in dem Gläschen, das 44 Tropfen der 0,5%igen Salzlösung und 6 Tropfen destillierten Wassers enthält, ein. Wie groß ist die Zahl roter Blutkörperchen, welche hämolisiert werden? Nach *Lunge* ist dieselbe nach Verlauf von 5 Min. langer Wirkung der Lösung bei Zimmertemperatur:

0,65—0,6	zerstören	1%	aller	Erythrocyten
0,6 —0,55	„	6%	„	„
0,55—0,5	„	30%	„	„
0,5 —0,45	„	80%	„	„
0,45—0,4	„	95%	„	„
0,4 —0,35	„	100%	„	„

Die zweite Methode der Bestimmung der Resistenz, die mikroskopische, besteht darin, daß man die Anzahl roter Blutkörperchen, welche in einer bekannten schwachen Kochsalzlösung heil bleiben, bestimmt. *Janowsky* bezeichnet das Prozentverhältnis roter Blutkörperchen, welche unter gewissen Bedingungen sich nicht lösen, zu der Anzahl aller Blutkörperchen in demselben Maße, als „Resistenz des Blutes bei genannten Bedingungen". Deshalb ist für die Bestimmung der Resistenz des Blutes einerseits Bestimmung der roten Blutkörperchen in einem Kubikmillimeter in konzentrierter Lösung, andererseits, in schwacher 0,4%iger Salzlösung, erforderlich. Durch die Zahl, welche das Prozentverhältnis zu den heilgebliebenen ausdrückt, wird der Resistenzgrad roter Blutkörperchen ausgedrückt. Beim Berechnen des Prozents der Resistenz ist der Quotient desto größer, je kleiner der Nenner, d. h. die Grundzahl der Blutkörperchen ist desto kleiner; daher ändert alles, was auf die Veränderung der Grundzahl wirkt, auch den Grad der Resistenz.

Wollen wir jetzt zu unseren eigenen Beobachtungen übergehen. Wir haben die Resistenz roter Blutkörperchen sowohl nach makroskopischer als auch mikroskopischer Methode untersucht (*Janowsky*). Außerdem wurde auch die Zahl der roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt bestimmt. Im ganzen wurden bei 20 Kranken 116 Untersuchungen gemacht. Außer diesen Untersuchungen wurde periodisch die Resistenz bei normalen, gesunden Menschen bestimmt. Wir beobachteten, die Veränderungen in der Zahl der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes notierend, ein allmähliches Fallen sowohl des Hämoglobingehaltes als auch der Zahl der Erythrocyten in den ersten Tagen. Seitens der Morphologie beobachteten wir mikroskopisch Erscheinungen der Poikylo- und Anisocytose. Diese Erscheinung kann man als erste Periode der Blutzerstörung betrachten. Nach ihr folgt die zweite, bei welcher ein scharfes Sinken roter Blutkörperchen aufhört, die Zerstörung der Erythrocyten fängt an durch Erscheinung neuer Formen — der Erythrokariocyten — sich zu kompensieren. Es tritt die Periode ein, bei welcher das Blut an die Wirkung des Flecktyphusgifts sich gewöhnt. Die Zahl der Erythrocyten beginnt sich allmählich zu vergrößern, die Norm aber bei weitem noch nicht erreichend. In der Periode der Genesung tritt allmählich eine Besserung des Gehalts des Bluts ein, es verschwindet Anysocytose, Poikylocytose, Polychromatophyle, und das Blutbild nähert sich der Norm. Die Ergebnisse eigener Untersuchungen über die Resistenz roter Blutkörperchen in bezug auf hypotonische Chlor-

Tabelle 1. *Die Anzahl roter Blutkörperch*

Fälle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	4 600 000 0,38% 6 Tage	4 900 000 0,42% 4 Tage	5 200 000 0,44% 6 Tage	4 730 000 0,46% 6 Tage	4 300 000 0,40% 7 Tage	5 040 000 0,44% 5 Tage	4 670 000 0,44% 7 Tage	4 950 000 0,40% 7 Tage	4 800 000 0,46% 5 Tage	4 880 (0,42 5 Ta
2.	4 520 000 0,36% 8 Tage	4 690 000 0,40% 6 Tage	4 680 000 0,40% 8 Tage	4 600 000 0,38% 8 Tage	3 950 000 0,36% 8 Tage	4 900 000 0,44% 6 Tage	4 260 000 0,40% 8 Tage	4 880 000 0,38% 9 Tage	4 590 000 0,40% 7 Tage	5 000 (0,40 7 Ta
3.	4 300 000 0,36% 10 Tage	4 200 000 0,40% 9 Tage	5 000 000 0,36% 10 Tage	4 530 000 0,36% 10 Tage	3 600 000 0,32% 10 Tage	5 000 000 0,38% 8 Tage	4 400 000 0,36% 11 Tage	4 960 000 0,36% 11 Tage	4 500 000 0,36% 9 Tage	4 690 (0,36 9 Ta
4.	4 320 000 0,36% 11 Tage	3 930 000 0,34% 10 Tage	4 000 000 0,36% 11 Tage	4 250 000 0,32% 12 Tage	3 500 000 0,32% 12 Tage	4 850 000 0,36% 10 Tage	4 820 000 0,36% 14 Tage	4 600 000 0,38% 14 Tage	4 370 000 0,32% 11 Tage	4 500 (0,36 12 Ta
5.		4 000 000 0,36% 13 Tage	4 600 000 0,40% 13 Tage	4 500 000 0,40% 21 Tage	3 380 000 0,36% 14 Tage	4 650 000 0,38% 13 Tage	4 700 000 0,40% 17 Tage	4 310 000 0,42% 18 Tage	4 220 000 0,36% 13 Tage	4 240 (0,38 14 Ta
6.		4 200 000 0,42% 17 Tage	4 820 000 0,42% 16 Tage		3 200 000 0,36% 15 Tage	4 580 000 0,40% 15 Tage	4 650 000 0,42% 19 Tage	4 640 000 0,44% 23 Tage	4 069 000 0,40% 16 Tage	3 310 (0,38 17 Ta
7.					3 300 000 0,36% 17 Tage	4 500 000 0,40% 18 Tage	4 600 000 0,42% 21 Tage		4 100 000 0,42% 25 Tage	4 200 (0,40 21 Ta
8.					3 450 000 0,38% 19 Tage	4 930 000 0,44% 20 Tage	4 700 000 0,42% 23 Tage			4 560 (0,42 21 Ta

0,42% — 3 und 4 Tage
0,41% — 5 und 6 Tage

0,39% — 7 und 8 Tage
0,39% — 9 und 10 Tage

Tabelle

Fälle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1.	78% 6 Tage	68% 4 Tage	78% 6 Tage	75% 6 Tage	58% 7 Tage	85% 5 Tage	65% 7 Tage	72% 7 Tage	66% 5 Tage	64% 9 Tag
2.	75% 8 Tage	63% 6 Tage	70% 8 Tage	70% 8 Tage	52% 8 Tage	78% 6 Tage	62% 8 Tage	66% 9 Tage	61% 7 Tage	64% 10 Ta
3.	70% 10 Tage	65% 8 Tage	72% 10 Tage	67% 10 Tage	50% 10 Tage	78% 8 Tage	55% 11 Tage	60% 11 Tage	63% 9 Tage	68% 11 Ta
4.	68% 11 Tage	60% 11 Tage	65% 11 Tage	60% 12 Tage	52% 12 Tage	74% 10 Tage	56% 14 Tage	55% 14 Tage	60% 11 Tage	62% 12 Ta
5.		55% 13 Tage	60% 13 Tage	59% 21 Tage	56% 14 Tage	70% 13 Tage	53% 17 Tage	55% 17 Tage	63% 13 Tage	62% 14 Ta
6.		60% 17 Tage	62% 16 Tage		52% 15 Tage	68% 15 Tage	53% 19 Tage	60% 23 Tage	60% 16 Tage	60% 16 Ta
7.					53% 17 Tage	65% 18 Tage	60% 21 Tage		58% 18 Tage	60% 20 Ta
8.					51% 19 Tage	68% 20 Tage	65% 23 Tage			68% 17 Ta

und die Resistenzschwankung.

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
4 320 000 0,36% 9 Tage	3 850 000 0,38% 6 Tage	4 400 000 0,34% 6 Tage	4 680 000 0,38% 5 Tage	4 770 000 0,38% 7 Tage	4 170 000 0,40% 6 Tage	4 490 000 0,46% 6 Tage	5 200 000 0,42% 5 Tage	4 060 000 0,40% 8 Tage	3 560 000 0,34% 6 Tage
4 060 000 0,32% 10 Tage	3 360 000 0,36% 8 Tage	4 490 000 0,32% 10 Tage	4 810 000 0,36% 8 Tage	4 090 000 0,38% 7 Tage	4 880 000 0,36% 8 Tage	3 930 000 0,34% 8 Tage	5 000 000 0,40% 7 Tage	3 980 000 0,32% 11 Tage	3 510 000 0,32% 9 Tage
4 000 000 0,32% 11 Tage	3 680 000 0,34% 10 Tage	4 420 000 0,36% 13 Tage	4 260 000 0,36% 11 Tage	4 600 000 0,36% 11 Tage	3 660 000 0,36% 11 Tage	3 520 000 0,32% 11 Tage	5 000 500 0,38% 9 Tage	3 800 000 0,36% 14 Tage	3 550 000 0,36% 11 Tage
3 940 000 0,32% 12 Tage	3 680 000 0,36% 12 Tage	3 960 000 0,38% 15 Tage	4 600 000 0,42% 12 Tage	4 970 000 0,36% 13 Tage	4 006 000 0,42% 14 Tage	3 620 000 0,34% 13 Tage	4 500 000 0,36% 11 Tage	3 600 000 0,40% 21 Tage	3 500 000 0,35% 13 Tage
3 430 000 0,34% 14 Tage			4 450 000 0,42% 14 Tage			3 430 000 0,40% 13 Tage	4 430 000 0,40% 13 Tage		
3 480 000 0,40% 21 Tage			3 600 000 0,40% 16 Tage			4 300 000 0,42% 15 Tage	4 300 000 0,42% 15 Tage		
4 400 000 0,40% 27 Tage						4 150 000 0,44% 17 Tage	4 150 000 0,44% 17 Tage		

0,35% — 11 und 12 Tage
0,37% — 13 und 14 Tage

0,40% — 15 und 16 Tage
0,40% — 17 und 18 Tage.

Hämoglobingehalt.

11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
78% 5 Tage	70% 6 Tage	68% 6 Tage	68% 5 Tage	66% 7 Tage	86% 6 Tage	75% 6 Tage	78% 5 Tage	74% 8 Tage	78% 6 Tage
80% 7 Tage	66% 8 Tage	95% 10 Tage	61% 8 Tage	61% 9 Tage	80% 8 Tage	68% 8 Tage	73% 7 Tage	75% 11 Tage	76% 9 Tage
73% 9 Tage	67% 10 Tage	70% 13 Tage	60% 11 Tage	60% 11 Tage	75% 11 Tage	65% 11 Tage	72% 9 Tage	70% 14 Tage	76% 11 Tage
68% 12 Tage	59% 12 Tage	65% 15 Tage	59% 12 Tage	63% 13 Tage	69% 14 Tage	60% 13 Tage	56% 11 Tage	65% 21 Tage	78% 13 Tage
70% 14 Tage			56% 14 Tage			60% 14 Tage	55% 13 Tage		
62% 17 Tage			60% 16 Tage			59% 17 Tage	53% 15 Tage		
74% 22 Tage							50% 17 Tage		
78% 24 Tage									

natriumslösungen analysierend, beobachteten wir ein allmähliches Steigen der Resistenz. Am 11. und 12. Tage der Erkrankung erreicht die Resistenz ihren Kulminationsgrad und beginnt darauf zum Ende der Krankheit, d. h. am 13. und 14. Tage, zu sinken. In der Genesungsperiode geht die Resistenz auf Zahlen, welche den normalen nahe stehen, über, in der Rekonvaleszenzperiode in unbedeutenden Grenzen schwankend.

Welche Ursache bedingt die Resistenzerhöhung der Erythrocyten? *Landag* ersieht auf Grund seiner Untersuchungen, besonders beim Typhus, die Ursache im Fieberzustande des Kranken. Dennoch verneint das eine Reihe Autoren: *Schiffer*, *Kornreich*, *Janowsky*. So ersieht *Janowsky* die naheliegende Ursache der Resistenzerhöhung in der Verminderung der Erythrocytenzahl. Bei Verkleinerung des Körperchens werden die Zwischenräume in seinem Stroma enger und für Durchdringen der auflösenden Flüssigkeit weniger zugänglich, und, dank der Flächenverminderung, wird das Körperchen einer kleineren Zahl von Angriffspunkten ausgesetzt und kann länger unversehrt bleiben, als wenn sein Volumen größer, die Zwischenräume des Stroma breiter und das Körperchen selbst für die es umgebende Flüssigkeit durchgänglicher werden. Die Ursache der Resistenzerhöhung ersehen wir im Zerfallen der roten Blutkörperchen. Analog der Resistenzerhöhung bei inneren Blutungen, bei Vergiftung durch hämolytische Gifte, bei Verbrennung, wobei verstärktes Zerfallen der roten Blutkörperchen stattfindet, zeigt die Resistenzerhöhung beim Flecktyphus ein vermehrtes Zerfallen der Erythrocyten und ein Vorhandensein einer hämolytischen blutzerstörenden Substanz. Eine unbestreitbare Zerstörung der roten Blutkörperchen beim Flecktyphus, eine Verminderung der Anzahl derselben, Schwankungen der Resistenz im Sinne der Erhöhung, veranlaßten auch uns, im Gifte, das von einem bis jetzt noch unbekannten Mikrob des Flecktyphus ausgeschieden wird, ein echtes Blutgift zu ersehen.

Auf Grund unserer Beobachtungen kommen wir zu folgendem Schlusse: Die Resistenz roter Blutkörperchen erleidet beim Flecktyphus Schwankungen. Sie erhöht sich mit der Verminderung der Erythrocyten und ihrem Zerfallen, was seinerseits von der hämolytischen Wirkung des Flecktyphusgiftes abhängt. Die Resistenzverminderung der Erythrocyten in den letzten Tagen der Erkrankung kann als günstiges Prognosezeichen dienen, das auf eine bald eintretende Periode der Erholung hinweist, daher uns die Möglichkeit gibt, den Zustand des Kranken richtig zu beurteilen.

Über einen Fall von chronischer, myeloischer Leukämie mit Hauterscheinungen bei einer Jugendlichen.

I.

Klinisch-hämatologischer Verlauf.

Von

Dr. **W. Steinbrinck** und Dr. **J. Stukowski.**

(Aus der medizinischen — Prof. *Ercklentz* — und dermatologischen — Prof. *Kuznitzky* — Abteilung des Städtischen Krankenhauses zu Allerheiligen in Breslau I.)

(Eingegangen am 23. Oktober 1924.)

In folgendem wollen wir über einen Fall von chronischer, myeloischer Leukämie berichten, der in mehrfacher Hinsicht bemerkenswert ist:

Martha W., geb. am 7. VI. 1908, stammt aus gesunder Familie, war stets schwächlich. Mit 3 Jahren hatte sie Masern, vom 4. Jahre an war sie skrofulös. Sonst keine weiteren Krankheiten durchgemacht.

Mitte Juli 1920 bemerkte das Kind etwas Hartes im Leib und hatte nach dem Essen das Gefühl der Völle. Ende September 1920 Aufnahme in der Universitäts-Kinderklinik. Ein Auszug aus der dortigen Krankengeschichte ergibt, daß das Kind damals blaß und schwächlich war. Damals bestand starker Juckreiz bei vereinzelten Hautblutungen. Augenhintergrund normal. Kirschgroße Kiefer-, Nacken- und Achseldrüsen. Knochen nicht klopfempfindlich. Brustorgane ohne wesentlichen Befund bis auf leichte, diffuse Bronchitis. Leib aufgetrieben. Leber überragt um $1^1/_2$ Querfinger den Rippenbogen. Milz bis daumenbreit oberhalb der Symphyse. Blutbild am 28. VII. 1920: Hgb. 71 (*Sahli*), R. 2,84 Mill., L. 304 000, Myelobl. 1%, Myelocyten: neutr. 24%, basoph. 1% Polymorphkern. Neutroph. 64%, Lymphocyten 9%, Übergangsformen 1% (Erythrobl. 1%). Die Therapie bestand damals in 2 × 2 Röntgenbestrahlungen mit 3wöchiger Pause. Milz ging auf $^1/_4$ ihrer Größe zurück. Blutbild am 1. I. 1921: Hgb. 65%, R. 4,14 Mill., L.44 800, Thr. 161 000, Myelobl. 0,6%, Myelocyten 8,7%, Polym. 75,8%, Eosinophile 0,6%, Lymphocyten 5,3%, Übergangsformen 10%.

Am 13. IV. 1923 Aufnahme auf unserer Abteilung. In der Zwischenzeit keine Behandlung. Seit einem Jahr ist die Geschwulst wieder gewachsen. Menses sind noch nicht aufgetreten. Bei der Aufnahme bot sich folgender Status:

Kleines, schwaches, infantil gebautes Mädchen in schlechtem Ernährungszustand ohne Pubes-Crines. Mammae ebenfalls unentwickelt. (32,4 kg.) Auffallend blasses Aussehen (Hgb. 25%). Keine Ödeme oder Exantheme. Indolente Drüsenschwellungen von Erbsen- bis Bohnengröße am Nacken, längs der Mm. Sternocleidomastoidei, am Kieferwinkel und der Regio submandibularis. Die Achsel- und Inguinaldrüsen deutlich fühlbar. Am Skelett keine pathologischen Besonderheiten zu sehen. Knochen nicht klopfempfindlich. Die Untersuchung der Augen und des Augenhintergrundes (Prof. *Lenz*) ergibt keinen krankhaften

Befund. Mund und Rachen frei. Deutliche Venenzeichnung besonders an den seitlichen Thoraxpartien sichtbar. Brustorgane ohne krankhaften Befund. Blutdruck 74/52. Abdomen stark aufgetrieben. Leber hart, ihr Rand 3 Querfinger unter dem Rippenbogen fühlbar. Die Milz tritt als harter Tumor am linken Rippenbogen 3 Querfinger breit vom Proc. xiphoideus in zackiger Begrenzung hervor, verläuft 3 Querfinger rechts vom Nabel nach unten links 1 Finger breit oberhalb des Os pubis weiter zur Spina iliaca ant. sup. und verschwindet in der hinteren Axillarlinie unter dem Rippenbogen. Urin frei. Nervensystem ohne Befund. Blutbefund siehe Tabelle. Therapie: Milzbestrahlung in 4 Feldern in 4 aufeinanderfolgenden Tagen $^1/_3$ HED. Am 30. IV. zeigt sich leichte Größenzunahme. Bis zum 30. V. weiteres Wachsen der Milz trotz Besserung des Blutbildes. Es zeigt sich außerdem Ödem des rechten Beines. Am 1. VI. erneute Bestrahlung mit derselben Dosis. 6. VI. Hgb. 52%. Geringe allgemeine Reaktion. 20. VI. Milz unverändert. Auf die nun eingeleitete Arsacetinkur hin tritt subjektiv Besserung bis Wohlbefinden ein, objektiv: Abnahme der Milzgröße, Gewichtszunahme (35,5 kg), Blutbild siehe Tabelle. Patientin wird auf Wunsch entlassen, um in der Poliklinik weiter beobachtet zu werden (24. VI.).

Wiederaufnahme am 23. XI. 1923 (3 Monate später). Da am Bein und am Arm anscheinend ohne äußere Ursache kreisförmige Hautblutungen von Talergröße aufgetreten sind, kommt Patientin wieder zur Aufnahme. Zwei solcher Hautblutungen sollen bereits abgeheilt sein.

Status: Auch jetzt zeigen sich bei sonst gleichem Habitus keine Ödeme oder Drüsenschwellungen. An der Streckseite des linken Ellenbogens und am rechten Knie talergroße, subcutane Hämatome. Leber hart, Leberrand 3 Querfinger unterhalb des Rippenbogens fühlbar. Die Milz ist mächtig vergrößert, reicht bis zum kleinen Becken, Rand stumpf, Konsistenz hart. Grenzen: Rechts vom Nabel 11 cm, links 21 cm. Oben bis an die Mamilla, unten bis an die Symphyse. Hinten 11 cm von der Wirbelsäule entfernt. Sonst an den inneren Organen und am Nervensystem kein krankhafter Befund. Hgb. 44%, Blutdruck 94/67, Gewicht 34,5 kg, Blutbild siehe Tab. 2. Am 28. XI. erneute Bestrahlung wie früher. Augenuntersuchung (Prof. *Lenz*): Weite und geschlängelte Venen. Keine Herde oder Blutungen. 3. XII. Auf die Bestrahlung ist die Milz um 1—2 Querfinger zurückgegangen. 9. XII. Geringe, abendliche Temperaturen. Milz zeigt Größenzunahme. 14. XII. Erneute Bestrahlung, da sich keine Besserung im Blutbild zeigt. 18. XII. Temperaturen bis 38° haben sich eingestellt. Im Blutbild starke Abnahme der Myeloblasten. 24. XII. Das rechte Bein ist angeschwollen. Es tritt eine über den ganzen Körper verbreitete Urticaria auf. Die Urticaria ist nach 2 Tagen verschwunden. 31. XII. Milz wird kleiner. Temperatur bis 38,5°. 4. I. Patientin hat intermittierendes Fieber, zeigt gedunsenes Aussehen, leichte Ödeme an den Augenlidern und den unteren Extremitäten. Am 15. I. erneute Bestrahlung. 31. I. Kein Einfluß auf die Milzgröße festzustellen. Wieder intermittierendes Fieber. 4. II. In den Achselhöhlen, den Supraclaviculargruben und am Kieferwinkel treten weiche Drüsenschwellungen auf. Patientin klagt über Verstopfung der Nase. Fachärztliche Untersuchung ergibt leichte Septumverbiegung. 7. II. An den Streckseiten beider Unterschenkel treten ohne bestimmte Anordnung und mit follikulärem Sitz stark juckende, wenig über die Hautoberfläche hervorragende, stecknadelkopf- bis linsengroße Knötchen mit harter Spitze von braunroter Farbe auf. Ihre Oberfläche ist teils eben, teils zugespitzt, nicht glänzend. Die größeren gehen in resistente Bläschen über mit dicker brauner Kruste, von harter, aber nicht hornartiger Konsistenz. Bei Lupenbeobachtung am Rande feinste Blutgefäße. 12. II. Das Exanthem hat sich über Oberschenkel und Arme verbreitet. Die Untersuchung des Bläscheninhaltes nach Abhebung der Kruste

Datum	Erythrocyten	Leukocyten	Myeloblasten	Promyelocyten	Polynucl. I. neutr.	Polynucl. I. bas.	Polynucl. I. eos.	Polynucl. II. neutr.	Polynucl. II. bas.	Polynucl. II. eos.	Polynucl. III. neutr.	Polynucl. III. bas.	Polynucl. III. eos.	Polynucl. IV. neutr.	Polynucl. IV. bas.	Polynucl. IV. eos.	Polynucl. IV. bas. = Polynucl. Mastzellen	Große Lymphocyt.	Kleine Lymphocyt.	Normoblasten	Thrombocyten	
14. IV. 23	2660000	422800	10	20	25	0,5	2,0	9,5	—	1,5	7,5	—	0,5	21,5	—	2,5	—	—	2,0	—	—	
17. IV.	—	—	11	25	15	2,5	1,5	15	—	0,5	5	—	—	3,5	—	—	—	—	0,5	0,5	—	
17., 18. IV.	Milzbestrahlung																					
19. IV.	—	—	6	25	23	1	2	5	—	—	3	—	—	7	—	—	—	—	—	3 z. T. i. T.	—	
19., 20. IV.	Milzbestrahlung																					
24. IV.	—	—	10,5	17,5	11	1,5	1,5	6,5	—	—	18	—	—	34,5	—	—	—	—	—	0,5	—	26. IV. endogene Harnsäure 0,8!!
2. V.	2960000	213400	3,5	8	12,5	0,5	—	17	0,5	1	21	—	—	37	—	0,5	—	—	1,5	0,5 i. T. 0,5	70 °/₀₀ 210000	
10. V.	3310000	150800	10,0	—	—	—	—	17	—	—	30	—	1,0	30	—	—	3	—	—	—	—	
19. V.	3500000	445200	6	10	11	1	0,3	13	—	0,3	20	0,3	1	35	—	0,6	—	0.3	1	—	70 °/₀₀ 245000	
25. V.	—	—	3,5	7,5	10	0,5	1,5	15,5	0,5	—	20	—	0,5	36,5	1,5	1,0	—	1,5	1,5	—	—	
1. VI.	—	—	5	3,8	10	1,0	—	8	—	—	23	—	—	40	—	2	—	—	2,2	—	—	
1., 2. VI.	Milzbestrahlung																					
4. VI.	4120000	163600	1	12	6	—	1	14	—	1	18	0,5	1	39	1,5	0,5	—	Mono: 0,5	4	1	—	
5. VI.	—	—	1,5	11	8	—	—	14	0,5	0,5	18	1,5	0,5	41	—	—	—	1,5	2	—	reichl., z. T. sehr groß	
5. VI.	Milzbestrahlung																					
15. VI.	2870000	114800	2	9	9	—	0,5	12,5	—	0,5	14	—	—	48,5	0,5	1,0	—	2,0	1,0	—	ziemlich normal	
2. VII.	4780000	301200	8	13,3	11,3	0,6	0,3	14,3	—	—	15	—	0,3	36	0,3	0,3	—	—	0,3	—	—	
17. VII.	5350000	187600	—	4	14	—	1	21	—	1	23	—	—	34,5	1,0	1,5	—	—	—	—	29 °/₀₀ 155150	
14. VIII.	4920000	193200	0,5	12	8	—	—	10	—	—	24	—	—	42,5	—	—	—	1	1	—	—	
22. VIII.	—	—	0,5	8	18	1	—	10	—	—	19,5	—	—	41	1,0	0,5	—	1,5	1	—	—	20. IX. 0,49!
24. X.	—	—	—	7,5	4,5	0,5	—	15	—	—	20	—	—	50,5	—	—	2	—	—	—	—	

Was die endogenen Harnsäurewerte bei chronischen Leukämien betrifft, so lauten die Resultate zahlreicher Untersucher dahin, daß in der großen Mehrzahl (63%) abnorm hohe Harnsäurewerte im Harn gefunden werden. *Brugsch* und *Schittenhelm* geben hierfür folgende Zusammenstellung aus der Literatur (vergl. auch *Joel*, Zeitschr. f. klin. Med. 100, 1—4). Als hochnormal wird 0,4 bis 0,6 g, als übernormal über 0,6 angesehen. In unserem Falle einige Tage nach der letzten Milzbestrahlung 0,8 g, also sehr hoch; eine spätere Untersuchung fast 4 Monate nach der letzten Milzbestrahlung 0,49 g hochnormal.

Über den Fibringehalt des Blutes bei der m. L. liegen exakte Untersuchungen vor von *Th. Pfeiffer*, der gegenüber der Norm etwas erhöhte Zahlen fand. Dieser Befund diente ihm mit zur Stütze seiner Theorie der Fibrinogenentstehung aus den Leukocyten. Wir fanden völlig normale Werte bei einer Leukocytenzahl von 300000 sowohl Fibrinogen 0,2 g%, als auch Gesamtserum-Protein 7,85 g%, als auch Globulin 2,86 g%, als auch Albumin 5,48 g%.

Tabelle 2.

Datum	Erythrocyten	Leukocyten	Mikro-Myeloblast.	Makro-Myeloblast.	Promyelocyten	Polynucl. I. neutr.	Polynucl. I. bas.	Polynucl. I. eos.	Polynucl. II. neutr.	Polynucl. II. bas.	Polynucl. II. eos.	Polynucl. III. neutr.	Polynucl. III. bas.	Polynucl. III. eos.	Polynucl. IV. neutr.	Polynucl. IV. bas.	Polynucl. IV. eos.	Gr. Lymphocyten	Kl. Lymphocyten	Reizformen	Thrombocyten
26. XI. 23	2 300 000	307 000	6,0	3,0	11,0	10,5	0,5	1,0	14,0	0,5	—	14,5	—	—	33,5	—	—	—	1,2	—	—
28. XI.	Milzbestrahlung																				
29. XI.	—	—	1,3		16,8	12,7	—	0,7	16,0	—	—	31,4	—	—	30,0	—	—	—	1,2	—	Mäßig vermindert
29. XI.	Milzbestrahlung																				
30. XI.	—	—	3,2	2,8	27,6	11,2	0,3	1,2	11,8	—	—	20,0	—	—	21,0	—	1,2	—	—	—	
30. XI.	Milzbestrahlung																				
3. XII.	2 450 000	349 000	3,0		32,5	11,5	0,5	0,5	19,0	—	1,0	32,5	0,5	—	27,5	—	1,0	—	1,0	—	—
10. XII.	2 550 000	234 800	10,0		19,0	8,5	0,5	—	14,5	—	—	20,5	—	—	24,0	—	1,0	—	1,0	1,0	Sehr vermindert
14., 15. u. 17. XII.	Milzbestrahlung																				
18. XII.	2 800 000	218 000	3,5		26	6,0	—	—	11,5	—	—	22,5	—	—	30,0	—	—	—	0,5	—	—
4. I. 24	4 440 000	211 000	3,2		41,2	9,2	0,4	1,5	6,0	—	—	9,2	—	—	32,0	—	1,4	0,1	3,2	—	2‰ 8880
15., 16., 17. u. 18. I.	Milzbestrahlung																				
19. I.	—	—	0,4		16	14	0,8	2,4	14	0,4	1,2	26	—	—	22	0,8	0,8	0,8	0,8	—	—
26. I.	3 020 000	338 800	4,0		28,8	13,2	—	—	7,2	—	—	10,0	—	—	34	—	—	1,2	1,2	—	10‰ 30 200
18. II.	2 280 000	475 000	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	3‰ 6840

ergibt meist Leukocyten III. und IV., etwas weniger I. und Promyelocyten, ganz vereinzelt auch Myeloblasten. Ab und zu rote Blutkörperchen und Erythroblasten. Gleichzeitig wird in der Hautpoliklinik eine Probeexcision gemacht. 14. II. Heute nacht starkes Nasenbluten. An den Tibiakanten treten auf leichtes Beklopfen starke, subperiostale Blutungen auf. Augenbefund (Prof. *Lenz*): Beiderseits Fundus leukaemicus. Rechts Blutungen an der Papille. Sonst keine Herde. Pupille l. ▷ r. Reaktion normal. 20. II. Nach leidlichem Wohlbefinden trat nachts plötzlich unter heftigem Erbrechen, das früh gallig wird, ein schwerer, komatöser Zustand ein. Tonisch-klonische Zuckungen zeigten sich in den oberen und unteren Extremitäten. Lautes Stöhnen, Kratzbewegungen nach dem Kopfe. Lungenödem und Exitus. In einem lichten Augenblick soll Patientin darüber geklagt haben, daß sie nicht sehen könnte. Diagnose: *Wahrscheinlich* cerebrale Blutungen.

Sektionsprotokoll (Priv.-Doz. Dr. *Matthias*).

Leiche eines schmächtigen Mädchens. Leib stark vorgewölbt. Die darüberliegende Haut braun verfärbt. Haut sehr blaß, ohne Fettpolster. Auf den Streckseiten der Unterschenkel finden sich kleine bläuliche Vorwölbungen und Knötchen von Stecknadel- bis Erbsengröße diffus verstreut und erwecken teilweise den Eindruck von Hämorrhagien. Bei Eröffnung der Leibeshöhle fällt die fast ins Becken vorgelagerte Riesenmilz auf. Es entleert sich aus der Leibeshöhle leicht getrübtes Exsudat. Die Sektion der Brusthöhle (gekürzt): Die Thymus ist zurückentwickelt. An ihrer Seite mehrere bohnengroße Lymphdrüsen, die auf dem Durchschnitt graubräunlich erscheinen und von einheitlicher Schnittfläche sind. Der Herzbeutel enthält etwas Flüssigkeit, die klar ist. Das Herz erscheint etwas größer als die Faust der Leiche. Endokard ist blutig imbibiert. Die Klappen o. B., Myokard stark anämisch, Perikard o. B. Die nicht sehr stark anthracotischen Lungen sind auf dem Durchschnitt stark ödematös und von ziemlich fester Konsistenz. An den abhängenden Partien einige bronchopneumonische Herde beiderseits. Bronchialschleimhaut leicht blutig imbibiert. Die Mediastinaldrüsen sind reichlich vorhanden und von Kirsch- bis Bohnengröße. Die Milz ist an der Oberfläche mit der Umgebung ventralwärts verwachsen (Röntgenstrahlen), auf dem Durchschnitt ist sie ziemlich konsistent, etwas derb, zeigt regelmäßige, diffuse, graue Knötchen. Gewicht: 2400 g. Am Mesenterium sind zahlreiche Lymphdrüsen von Kirsch- bis Mirabellengröße. An d. D. sind diese Drüsen graubraun. Die Appendix ist groß, ziemlich derb. Die Darmschleimhaut stellenweise blutig imbibiert. Die gleichfalls stark vergrößerte Leber (2500 g) hat eine graubraune Schnittfläche mit diffusen, hanfkorngroßen, regelmäßig dicht nebeneinander gelegenen Erhebungen. Nieren vergrößert, blaß, anämisch, a. d. D. ist die Niere verwaschen und etwas getrübt. Die Blase ist klein, die Schleimhaut an einigen Stellen blutig imbibiert. Der Uterus ist auffallend klein, der Isthmus ist ungefähr $1^1/_2$ cm. Der Uteruskörper selbst höchstens 1 cm groß, von ganz schlaffer, höchstens 1—2 mm dicker Wand. Die Ovarien

von normaler Größe, ziemlich derb. Die Inguinaldrüsen sind stark vergrößert, weisen den gleichen Durchschnitt wie die anderen Lymphdrüsen auf. Das Knochenmark des Sternums und der Wirbelkörper ist grau und von leicht bräunlich-grünlichem Schimmer. Cervicaldrüsen und Tonsillen vergrößert. Bei der Hirnsektion findet sich im linken vorderen Stirnhirn ein pflaumengroßer Bluterguß, der die Hirnsubstanz an dieser Stelle zerstört hat, ebenso findet sich im Occipitallappen, in der Gegend der Sehsphäre, rechts ein etwas größerer und links an derselben Stelle ein kleinerer Bluterguß, der ebenfalls die Hirnsubstanz zerstört hat. Gehirn sonst o. B.

Aus dem Knochenmark der Wirbelsäule, von Leber und Milz wurden Ausstrichpräparate angefertigt; von der Mehrzahl der Organe noch Schnittpräparate. — Für die Herstellung dieser sagen wir Herrn Dr. *Barthels* vom Pathologischen Institut unseren besten Dank. —

Knochenmark: Sehr viel Myeloblasten, teils mit vollständig erhaltenem Protoplasma, teils nur mit Resten oder freie Kerne. Wenig Promyelocyten und Myelocyten. Von beiden treten Formen mit sehr unreifem Protoplasma auf. Manche der Promyelocyten zeigen Kerne ähnlich denen der Myeloblasten. Unter den Myelocyten meist neutr., wenig eos. und bas. Wenig L. II—IV. R. und Megalocyten spärlich, etwas mehr Erythro- (Rbl.) und Megaloblasten (Mbl.). Megakariocyten nur ganz vereinzelt!!

Milz: Der Ausstrich stimmt fast völlig mit dem vorigen überein, nur fehlen Rbl. fast vollständig.

Leber: Mäßig viel Parenchymzellen. Weniger Myeloblasten, mehr Promyelocyten und insbesondere mehr Myelocyten als im Knochenmark. Rbl. und Mbl. nur ganz vereinzelt.

In den Organschnitten sind fast alle Gefäße bis zu den Capillaren strotzend mit leukämischem Blut gefüllt. Knochenmark, Milz, Leber, Nieren, Mesenterial- und Inguinaldrüsen zeigen typischen Befund in extremem Maße (*v. Domarus*). Die Tonsillen sind bis auf etwas verminderte Follikelzahl kaum verändert.

Von den Lungen ist bemerkenswert neben der schon erwähnten prallen Füllung aller Gefäße noch das rein leukämische Bild der pneumonischen Herde.

Ovarium: Zeigt Eier in allen Reifungsstadien, der Bau im ganzen ist normal, vielleicht geringe Bindegewebsvermehrung. (Herr Prof. *Matthias* hatte die Güte, das Präparat durchzusehen.)

Über die Veränderungen der Haut wird Herr Prof. *Kuznitzki* hierunter ausführlicher berichten.

Alles in allem das Bild der chron. m. L. mit ihrem fast typisch zu nennenden Verlauf (anfangs Besserung, später Refraktärbleiben) bei einer jugendlichen Patientin.

Die chron. m. L. zeichnet sich in der großen Mehrzahl der Fälle durch ihren schleichenden Verlauf aus. Dementsprechend ist auch der Zeitpunkt des Beginns, der dem Patienten bewußt werdenden Symptome meist nicht exakt festzustellen, er liegt also möglicherweise noch viel weiter zurück. In unserem Falle liegt so der Beginn des Leidens wohl noch weit vor dem Ende des 11. Lebensjahres, da die Patientin im Beginn des 12. zum erstenmal in ärztliche Behandlung kam.

Im Kindesalter ist die m. L. relativ selten. Nach *Naegeli* und *v. Domarus* kommt in den ersten Lebensjahren die chronische Form nicht vor. Vor dem 4. Lebensjahr ist ihr Vorkommen berichtet — soweit uns die Literatur zugänglich war — von *Opitz* und *Schober*[1]) bei einem 6 Monate alten Kinde, ebenso von *Ghon*[2]); dieses wies übrigens auch Hauterscheinungen auf. *Knox*[3]) akute m. L. bei einem 9 Monate alten Kinde. *Whipham*[4]) bei einem 18 Monate alten, *Ward*[5]) bei einem 2jährigen. *Caronia*[6]) beobachtete 3 Fälle im Alter von 2—6 Jahren. (Häufiger wird sie nach den Angaben von *Benjamin* und *Sluka*[7]) nach dem 14. Lebensjahr beobachtet.) *Benjamin* 10 Fälle, darunter 8 chronische, *Japha*[8]) 2 Fälle. *Wirth*[9]), *Smith*[10]) und *Meyer-Heinecke*[11]) je 1 Fall, *Poyuton*, *Thuresfield* und *Paterson*[12]) 2 Fälle, *Treadgold*[13]) 1 Fall. *Langsch*[14]) 3 Fälle. *Isaak* und *Cobliner*[16]), sowie *Hirschfeld*[17]) je 1 Fall bei einem 6jährigen Kinde. Weiterhin *Acuna*[18]), *Stewart* und *Campbell*[19]), *Goodall*[20]) und *Panton* und *Didy*[21]). Übrigens berichten *Leschen* und *Cleland*[15]) über einen Fall von angeborener L. Da uns die Arbeit nur im Referat zugänglich war, war nicht zu ersehen, ob es sich um eine ly. oder m. L. handelt. *Vollenweider*[22]) berichtet über familiäres Vorkommen angeborener L. bei 4 Kindern, doch wird dies von *Pappenheim* angezweifelt. Sonst ist ein familiäres Vorkommen nicht sichergestellt, auch haben Kinder leukämischer Mütter bisher keine gleichen Erscheinungen gezeigt. Denn daß innerhalb einer Remission sogar eine Konzeption zustande kommen kann, zeigen die Beobachtungen von Schwangerschaft [*Klieneberger*[23]), *Saenger*[24]), *Cameron*[25]), *Laubenburg*[26]), *Hermann*[27]), *Schröder*[28]) und *Hausum*[29])], ohne daß das Leiden der Mutter die Reifung der Frucht, noch den Verlauf der Geburt ungünstig zu beeinflussen braucht, es sei denn, durch rein mechanisch bedingte, pathologische Kindeslage [*Hausum*[29])].

Und doch sind Störungen im Gebiet der Geschlechtsorgane im Verlauf des Leidens regelmäßig vorhanden. Bei Frauen verraten sich diese durch Anomalien der Menstruation. Während in den Anfangsstadien häufig über Menorrhagien geklagt wird, pflegt sie in den späteren vollständig zu schwinden. Bei unserer Patientin, die gerade in der Zeit der Geschlechtsreife stand, blieben die Genitalien vollkommen verkümmert und die zweiten Merkmale traten erst gar nicht auf. Ob diese Veränderungen auf die mehrfachen Bestrahlungen zurückzuführen sind,

deren Folgen sich ja z. T. bei der Sektion zeigten, oder auf Einwirkungen der leukämischen Noxe, läßt sich auch aus dem histologischen Bild nicht entscheiden.

Die Erscheinungen der hämorrhagischen Diathese gehören ja bei den fortgeschrittenen Stadien der m. L. nicht zu den Seltenheiten. Einmal lassen die Gefäßwände schon frühzeitig eine gewisse Schädigung erkennen, dies verrät sich u. a. durch Nasenbluten usw., sodann aber erfolgt in den Spätstadien nach der anfänglich meist ausgesprochenen Vermehrung der Thr. eine Abnahme oft auf sehr tiefe Werte, so daß alle Zeichen der Thrombopenie mit ihren Folgen sich einstellen können. In unserem Falle äußerte sich die h. D. in mehr oder weniger großen Hämatomen und stärkerem Nasenbluten schon zu einer Zeit, als die Thr.-Zahlen noch weit über dem kritischen Wert von *Frank*[30]) lagen. Erst gegen Ende fielen sie bis auf 6840. An eben dieser h. D. ging unsere Patientin zugrunde (Hirnblutungen). Eine Provokation der Thr. durch Röntgenstrahlen im Sinne einer Aleukie [*Frank*[30]) und *Decastello*] läßt sich schon aus dem übrigen Blutbefunde ablehnen. Vielmehr müssen wir ein Erdrücken der Megakaryocyten durch die m. L.-Wucherung annehmen.

Das Verhalten der Haut pflegt in der großen Mehrzahl der Fälle bei der chron. m. L. — im Gegensatz zu der ly. L. und auch z. T. der ak. m. L. — nicht in auffallender Weise von der Norm abzuweichen. Ist die Krankheit weiter fortgeschritten, so ist die Haut meist trocken und schilfert, oft stellen sich Ekzeme, Urticaria und Acnepusteln ein. Auch andere Hauterscheinungen werden beobachtet, die die verschiedensten Formen annehmen können und als Bläschen, Papeln, Pomphi vesiculosi oder Prurigo imponieren. Sie sind stets von heftigem, häufig unstillbarem Jucken begleitet und scheinen häufiger bei der ly. als bei der m. L. aufzutreten [*Audry*[31])].

Spezifische leukämische Hautveränderungen, wie sie bei den ly. Formen bisweilen vorkommen, sind jedoch äußerst selten. Diffuse Infiltrate sind noch nie beobachtet [*Arndt*[32]), *v. Domarus*], wohl aber in vereinzelten Fällen isolierte. Aus der uns zugänglichen Literatur konnten wir folgende Beobachtungen zusammenstellen. (Auf die histologischen Verhältnisse, soweit sie beschrieben sind, gehen wir nicht ein, darüber wird ausführlich Herr Prof. *Kuznitzki* hierunter berichten.)

Zunächst bei ak. m. L.: 1. *Schnitter*[33]) und *Schultze*[33a]) beschrieben einen Fall, der Hautblutungen, zahlreiche Blutblasen, Tumorbildung der Haut und eine nekrotisierende Dermatitis als Frühsymptom des Hauptleidens zeigte. 2. *Burkhardt*[34]) perivasculäre Infiltration bei trockenem, schuppendem, seborrhoischem Ekzem. 3. *Tillgren*[35]): 17-jähriges Mädchen, anfangs acneartiges Exanthem und nach einigen Monaten multiple Hauttumoren. 4. *Nanta*[36]). 5. *Mannaberg* und

Springer[37]): maculo-papulöses Exanthem. (Diff.-Diagn. gegenüber Syphilis).

Sodann bei chron. m. L.: Die Beobachtungen von 1. *Bloch*[38]), 2. *Paltauf*[39]) und 3. *Naegeli*[40]) waren uns nicht zugänglich, 4. *Pelagitti*[41]). Dieser Fall läßt es zweifelhaft erscheinen, ob es sich um eine Myelose mit Hauterscheinungen oder um eine Mykosis fungoides handelt [*Mariani*[42])]. 5. *Hirschlaff* und *Litten*[43]): Zahlreiche schnell sich bildende glänzend weiße, feste Infiltrate. 6. *Hindenburg*[44]): An beiden Oberschenkeln am unteren Drittel der Beugeseite kleinapfelgroße Tumoren. 7. *Schleip* und *Hildebrandt*[45]): An den Extremitäten unter der unveränderten Haut nach und nach auftretende, bohnengroße, flache, äußerst schmerzhafte Infiltrate, in deren Umgebung die Haut gelbgrün verfärbt und von erweiterten, feinen Venen durchzogen war, so daß das Ganze den Eindruck einer abheilenden Kontusion machte. Es handelte sich dabei wahrscheinlich um Blutungen innerhalb der Haut infolge von Thrombosen. 8. *Rolleston* und *Fox*[46]): Atypische L. mit Knötcheninfiltraten der Haut. Graue, feste, oberflächlich sitzende Knötchen, ziemlich symmetrisch, schnell wachsend, besonders in der Unterbauchgegend, nur wenige auf dem Rücken und an den Beinen. 9. *Lubliner*[47]): An Bauch und Oberschenkeln zahlreiche, fast knorpelharte, tumorartige Knoten von Kirschkern- bis Pflaumengröße von braunrötlicher Farbe mit lividem Hof. 10. *Brunsgard*[48]): In der Haut des Stammes und der Arme linsen- bis erbsengroße, bläulich verfärbte, über das Niveau der Haut wenig hervorragende Infiltrate. 11. *Winiwarter*[49]): Mehrere Wochen vor dem Tode besonders auf Brust und Bauch zahllose, flache schmerzhafte Geschwülste. 12. *zur Helle*[50]): An Unterarmen und Unterschenkeln, besonders an den Streckseiten eine Aussaat durchweg linsengroßer, die Oberfläche deutlich überragender, bläulichroter Papeln. Die z. T. konfluierenden Efflorescenzen der Unterschenkel zeigten in den nächsten Tagen eine gelblich gefärbte Mittelpartie, die ohne scharfe Grenze in die blauschwarze Randzone überging. 13. *Saphier* und *Seyderhelm*[51]): 10 Tage vor dem Tode traten auf dem Nasenrücken vereinzelte linsen- bis erbsengroße, rötliche, cutane und subcutane Knötchen auf, mäßig derb, nicht schmerzhaft, die sich nach 48 Stunden mit dunkelbräunlichen, trockenen Krusten bedeckten. Im weiteren Verlauf verbreitern sich die Knötchen, konfluieren z. T. und werden an der Oberfläche feucht. Schließlich bildet sich an der Wange ein bohnengroßer, oberflächlich gelegener, verschieblicher Hauttumor mit glatter Oberfläche; die Haut darüber ist livide verfärbt. 13. Schließlich der schon erwähnte Fall von *Ghon*[52]). 14. Neuerdings: *Brogsitter*[55]): Hautmyelome.

Für die Entstehung der Hauterscheinungen können zwei Möglichkeiten in Betracht kommen. 1. Bei den unspezifischen kommt es wohl

auf Grund entzündlicher oder sonstiger Reize zur Exsudation von Blutelementen, die natürlich, da sie bei einem Leukämiker auftreten, alle Stufen der weißen Blutzellen umfassen können; zumal das geschädigte Gefäßsystem durchlässiger ist und auf Reize stärker als bei einem Normalen reagiert.

2. Die zweite Möglichkeit ergibt sich aus dem Wesen der m. L. als einer Gewebserkrankung, bei der das gesamte im Körper vorhandene, myelopotente Gewebssystem beteiligt sein kann im Sinne des Wiedererwachens der hämopoetischen Funktion der betreffenden Organe — eines biologischen Atavismus. Die Veränderungen können demnach überall dort auftreten, wo eben dies für den leukämischen Reiz*) adäquate Gewebe vorhanden ist. So erklärt es sich, daß wir auch im Binde- und Fettgewebe m. L.-Herde finden, deren Histogenese sich immer wieder durch das ubiquitäre Vorhandensein von Endothel bzw. Adventitiazellen oder anderen mesenchymalen Elementen erklären läßt. Bestätigt wird diese Möglichkeit neuerdings noch durch die Untersuchungen *Herzogs* und *Oellers*[54]). Letzterer sah tierexperimentell direkte Umwandlung von Endothelzellen in echte polynucleäre Leukocyten.

Literatur.

Siehe bei *v. Domarus;* Kraus-Brugsch, Spez. Pathologie und Therapie. Bd. VIII. — *Naegeli,* Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. — [1]) *Opitz* und *Schober,* Jahrb. f. Kinderheilk. **103**. — [2]) *Ghon,* Ver. dtsch. Ärzte Prag; Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 39. — [3]) *Knox,* Americ. journ. of dis. of childr. 1916. — [4]) *Whipham,* Proc. of the roy. soc. of med. **2**. 1911. — [5]) *Ward,* Proc. of the roy. soc. of med. **5**. 1912. — [6]) *Caronia,* Ref. Wochenschr. f. Kinderheilk. 1923, S. 320. — [7]) *Benjamin* und *Sluka,* Jahrb. f. Kinderheilk. **65**. — [8]) *Japha,* In Pfaundler-Schloßmann 1910. — [9]) *Wirth,* Inaug.-Diss. Gießen 1913. — [10]) *Smith,* Journ. of the Americ. med. assoc. 1914. — [11]) *Meyer* und *Heinecke,* Dtsch. Arch. f. klin. Med. **88**. — [12]) *Poyuton, Thurisfield* und *Paterson,* Ref. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. 1923, S. 416. — [13]) *Treadgold,* Lancet, Jan. 1913. — [14]) *Langsch,* Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. 1921. — [15]) *Leschen* und *Cleland,* Austr. Med.-Kongr. 1908; Ref. — [16]) *Isaak* und *Cobliner,* Folia haematologica 1910. — [17]) *Hirschfeld,* zitiert nach *Naegeli.* — [18]) *Acuna,* Arch. de méd. des enfants 1906. — [19]) *Stewart-Campbell,* zitiert nach *Benjamin-Sluka.* — [20]) *Goodall,* Edinburgh med. journ. 1913. — [21]) *Panton-Didy,* Folia haematologica 1912. — [22]) *Vollenweider,* Inaug.-Diss. Zürich 1914. — [23]) *Klieneberger,* zitiert nach *v. Domarus.* — [24]) *Saenger,* Arch. f. Gynäkol. **33**. — [25]) *Cameron,* [26]) *Laubenburg,* [27]) *Hermann,* [28]) *Schröder,* zitiert bei *Hausum.* — [29]) *Hausum,* Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 1627. — [30]) *Frank,* Berl. klin. Wochenschr. 1915. — [31]) *Audry,* Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **43** und **47**. — [32]) *Arndt,* Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1610. — [33]) *Schnitter,* Inaug.-Diss. Freiburg 1906. — [33a]) *Schultze,* Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 1906. — [34]) *Burkhardt,* Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1911. — [35]) *Tillgren,* Fol. haem. Zentralbl. **19**, 138. — [36]) *Nanta,* Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang 1912, S. 804

*) Als solcher kommt nach unseren Beobachtungen [von *Stukowski*[53]) beschrieben] vielleicht auch Botriocephalusgift in Betracht.

bis 806. — [37]) *Mannaberg* und *Springer*, Ges. f. inn. Med., Wien 1902, siehe Wien. klin. Wochenschr. 1907. — [38]) *Bloch*, [39]) *Paltauf*, [40]) *Naegeli*, siehe bei *Naegeli*. — [41]) *Pelagitti*, Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1904, S. 489. — [42]) *Mariani*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**, 781. — [43]) *Hirschlaff* und *Litten*, Verein f. inn. Med., Berlin 1895 (Dtsch. med. Wochenschr.). — [44]) *Hindenburg*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **54**. — [45]) *Schleip-Hildebrandt*, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 9. — [46]) *Rolleston-Fox*, Brit. journ. of dermatol. 1909. — [47]) *Lubliner*, Arch. fol. Haemat. **22**. 1918. — [48]) *Brunsgard*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **106**, 105. — [49]) *Winiwarter*, zitiert nach *zur Helle*. — [50]) *zur Helle*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 48. — [51]) *Saphier-Seyderhelm*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 3. — [52]) *Ghon*, Verein. dtsch. Ärzte Prag; Wien. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 39. — [53]) *Stukowski*, Klin. Wochenschr. 1922, S. 2527. — [54]) *Oeller*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 11. — [55]) *Brogsitter*, Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 33.

Während der Drucklegung erschien der Bericht von *Stransky*. Deutsch. Gesellsch. f. Kinderheilk. Innsbruck 1924. Congenitale, m. L. bei 3 Wochen altem Säugling.

II.

Die Beteiligung der Haut[1]).

Von
Prof. **Kuznitzky.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. September 1924.)

Der durch seinen bemerkenswerten (intern-)klinischen Verlauf sehr interessante Fall war auch durch die *extrem seltene Beteiligung der äußeren Haut* ausgezeichnet. Wir hatten Gelegenheit, die Kranke dreimal zu untersuchen: jedesmal war ein von dem vorherigen abweichender Befund zu erheben, der anscheinend mit der Verschlechterung bzw. Progredienz des Grundleidens parallel ging. Wenigstens hat man nachträglich, nachdem jetzt der Verlauf der Affektion besser zu übersehen ist, durchaus diesen Eindruck.

Zuerst, kurz nach der zweiten Aufnahme des Kindes in das Hospital (Ende November 1923), waren auf den Streckseiten beider Extremitäten überaus zahlreiche, hautfarbene, stark juckende und daher fast überall zerkratzte, nicht über hanfkorngroße Knötchen zu sehen, die nicht von einer banalen Prurigo zu unterscheiden waren (s. Abb. 1).

Etwa 2 Monate später war eine Veränderung in dem Sinne eingetreten, daß zwar — hauptsächlich an den Armen — noch dieselben prurigoartigen Efflorescenzen vorhanden, aber an den Beinen außerdem noch andersartige Hauterscheinungen aufgetreten waren: juckende, gelbbraune, rundlich-polygonale, scharf abgesetzte Knötchen von sehr derber Konsistenz. Sie standen unregelmäßig verstreut, manchmal zu Gruppen von 2 bis 3 Einzeleffloreszenzen vereint, und waren verschieden groß, von etwa Linsengröße bis zur Größe eines Stecknadelkopfes herab, die kleinsten anscheinend an den Follikeln lokalisiert. Abb. 2 zeigt deutlich, daß die größten Efflorescenzen das Hautniveau halbkugelig überragen und teilweise mit einer zentralen kleinen Kruste bedeckt sind. Ihre Farbe ist nicht rein braun, sondern braun- bis graurot. Ab und zu ist um die zentrale, etwas eingesunkene Kruste eine ringförmige, ganz feine Schuppung zu beobachten. Dabei sind alle Efflorescenzen von ausgesprochener Härte, die sowohl soliden Tumoren wie prall gefüllten Blasen mit harter Oberdecke eigen sein konnte. Dies ist hinsichtlich des späteren Befundes von Wichtigkeit. Eine Probeexcision konnte aus äußeren Gründen jetzt leider nicht vorgenommen werden.

[1]) Demonstr. von Frl. Dr. *Horowitz* in der Sitzung d. Schles. Dermatol. Ges. vom 28. V. 1924.

In den nächsten Tagen nahm die Allgemeinerkrankung jenen rapiden, zum Ende führenden Verlauf mit allen den oben (Teil I) geschilderten Erscheinungen und Folgen der hämorrhagischen Diathese. Wir haben die Kranke 24 Stunden ante exitum nochmals untersuchen können und festgestellt, daß mit dem Exanthem wiederum eine Veränderung vor sich gegangen war. Die oben erwähnten „Prurigo"knötchen waren zwar noch vorhanden, traten aber der Zahl und dem klinischen Bilde nach zurück. Im Vordergrund standen Efflorescenzen — übrigens jetzt auch am Abdomen zu finden —, die fast sämtlich aus zerkratzten kleinen und größeren Blasen bestanden, mit teils hämorrhagischem, teils serösem Inhalt.

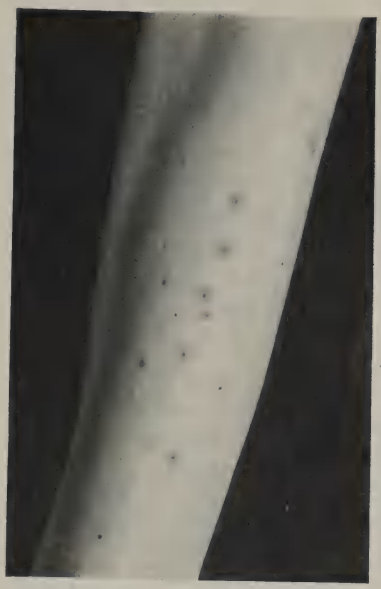


Abb. 1.

Die *Probeexcision* kurz ante exitum einer solchen (nicht zerkratzten) und einer prurigoähnlichen Efflorescenz ergab an den mit Alkohol und Sublimateisessig fixierten Stücken nach Färbung der Schnitte mit Häm.-Eosin, van Gieson, polychrom. Methylenblau und May-Grünwald-Giemsa übereinstimmend folgendes: Zunächst war man überrascht, daß jedes Infiltrat spezifischer Art fehlte. Aber auch eine kompaktere, banal-entzündliche Infiltration, die bei der Derbheit und dem langen Bestehen der Efflorescenzen erwartet werden konnte, fehlte vollständig. Der hauptsächlichste, sich auch mit den klinischen Er-

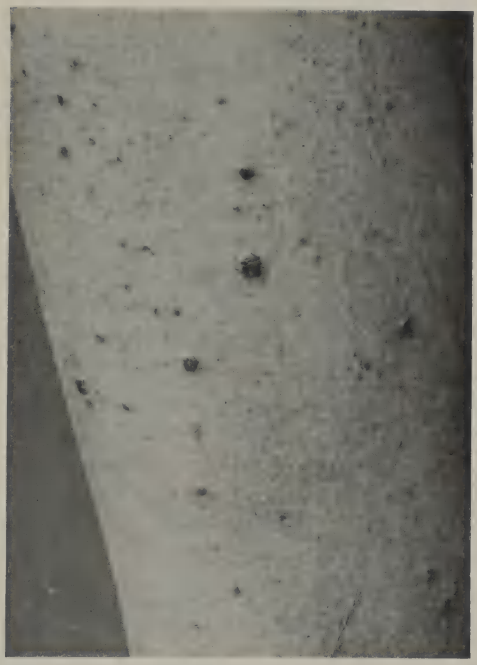


Abb. 2.

scheinungen deckende Befund war das Vorhandensein von Blasen. Sie waren in allen Efflorescenzen ausgebildet bzw. in Bildung begriffen, von verschiedener Größe, die größeren mehrkammerig mit dünnen Epithelstreifen als Kammerwände. Die Lokalisation der Blasen war, soweit erkennbar, intraepithelial derart, daß die Decke von einer ziemlich beträchtlichen Epithelschicht gebildet wurde, während die untere Grenze bis in das subepitheliale Bindegewebe reichte. Die der Blase angrenzenden Epithelien waren gequollen, die Kerne groß, stark gefärbt, das Protoplasma krümelig. Der Blaseninhalt bestand aus Myelocyten, zerfallenen Leukocyten und Erythrocyten, übereinstimmend mit dem einige Tage vorher im Ausstrichpräparat (auf der medizinischen Abteilung) erhobenen Befunde. Die Fibrinfärbung fiel negativ aus, ebenso die Untersuchung auf irgendwelche Erreger.

An und für sich wäre ein solcher uncharakteristischer Befund ohne wesentliche Bedeutung, wenn nicht bereits ein interessantes Analogon mit dem von *Paltauf* bei chron. *lymphatischer* Leukämie beschriebenen Falle bestünde. Das mikroskopische Bild unseres Falles deckt sich nämlich in fast allen Einzelheiten mit der Beschreibung und den Bildern, welche hiervon in *Mraçeks* Handbuch vorhanden sind.

Der vorliegende Fall ist demnach als *Leukämid* zu bezeichnen, wenn man darunter den Lokalisationsort des leukämischen Virus (im weitesten Sinne) in der Haut verstehen will. Diese von *Audry* eingeführte Bezeichnung in Analogie zu den Tuberkuliden, Trichophytiden usw. errichtet einen Unterschied zwischen diesen „toxischen" (wieder in demselben Sinne), histologisch unspezifischen Erscheinungen in ihrer Abhängigkeit vom Grundleiden und der echten Hautleukämie, die mit spezifischer, myeloischer Infiltration oder circumscripter Tumorbildung einhergeht. Außerdem kommen neben diesen, schon bei lymphatischer Leukämie sehr seltenen, bei myeloischer Leukämie ganz exzeptionellen Hautaffektionen öfter flüchtigere Begleiterscheinungen der Leukämie an der Haut vor. Auch in unserem Falle waren in einem früheren Stadium des Grundleidens Pruritus (1920), Hautblutungen (November 1923) und Urticaria (Dezember 1923) aufgetreten und schließlich sind die prurigoähnlichen Efflorescenzen, die auch bei anderen als leukämischen Bluterkrankungen relativ häufig vorkommen, wohl ebenfalls hierher zu rechnen. Doch trifft dies bei unserem Fall nicht in vollem Umfange zu, da die Knötchen ziemlich lange, bis zum Tode, bestanden haben und ferner auch an den beschriebenen Veränderungen teilnahmen bzw. solche Veränderungen im mikroskopischen Bilde aufwiesen.

Seit dem Falle *Paltaufs*, d. h. seit etwa 15 Jahren, sind, soweit sich die an den verschiedensten Stellen verstreute und zum Teil schwer zugängliche Literatur verfolgen ließ, nur etwa 18 Fälle mitgeteilt worden, bei denen im Verlauf einer myeloischen Leukämie Hauterscheinungen auftraten. Dabei halten nicht alle publizierten Fälle einer eingehenderen Kritik stand; es genügen nur etwa 10 Fälle den notwendig zu stellenden Anforderungen.

Von besonderer Wichtigkeit ist für uns der Fall von *Saphier* und *Seyderhelm* (Teil I), der deshalb auch besondere Erwähnung finden muß, weil er als einziger der in der Literatur niedergelegten Fälle von chron.-myeloischer Leukämie eine ganze Reihe von Analogien mit unserem Falle aufweist, z. B. im Auftreten der Efflorescenzen kurze Zeit vor dem Tode, in ihrer Farbe und Konsistenz, in der Bildung von Krusten, im Feuchtwerden der Oberfläche und schließlich in der Neigung zum Zerfall, wie sie im mikroskopischen Bilde zum Ausdruck kommt. Allerdings unterscheiden sich die histologischen Befunde grundsätzlich voneinander dadurch, daß dort eine spezifische myeloische Infiltration vorhanden ist, während sie hier fehlt.

Das Auftreten von prurigoartigen Hauterscheinungen, von Blasenbildung, die Übereinstimmung des mikroskopischen Befundes u. a. sprechen für ein in gleicher Weise angreifendes, vielleicht gemeinsames Toxon bei myeloischer und lymphatischer Leukämie. Auffällig und noch unerklärt bleibt das Auftreten so verschiedener Typen von Efflorescenzen: Prurigoknötchen, Papeln, Blasen. Klinisch konnte man nicht im Zweifel darüber sein, daß die derben, braunroten Efflorescenzen (Abb. 2) solide Papeln darstellten. (Leider ist eine Probeexcision unmöglich gewesen, um hier objektive Sicherheit zu schaffen.) Mikroskopisch fand sich, wenn auch zu einem späteren Zeitpunkt, lediglich Blasenbildung. Es bleibt also nur übrig anzunehmen, daß entweder die Derbheit der Papeln vorgetäuscht wurde durch ganz prall gefüllte Blasen mit fester Oberfläche, oder daß die anfangs soliden Knoten später mit myeloisch-hämorrhagischem Gefäßinhalt durchtränkt, *daß also die Papeln zu blasigen Gebilden umgewandelt wurden.* Dies würde durch die Progression der leukämischen Erscheinungen, vor allem durch das präletale Auftreten der hämorrhagischen Diathese und die durch sie bedingte, vollkommene Durchlässigkeit aller Gefäße hinreichend erklärt sein. Hierfür scheint mir ferner die Kammerung der Blasen, die Farbe der Efflorescenzen (graurot), die Umwandlung auch der prurigoartigen Knötchen in Blasen zu sprechen, wie dies im mikroskopischen Bilde zu sehen war, und schließlich auch die Analogie unserer klinischen Befunde mit denen, die *Paltauf* bei lymphatischer Leukämie und *Saphier* und *Seyderhelm* bei myeloischer Leukämie beschrieben haben.

Literatur.

Paltauf, Mraçeks Handbuch 1909. — *Pinkus*, Kraus-Brugsch 1919, Lfg. 104 bis 109. — *zur Helle*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 48 und 51. Bei diesen noch weitere Literaturangaben. — *Hirschlaff*, Verein f. inn. Med. Berlin 1895. — *Lutz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. — *Malinowski*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **137**. — *Ketron*, Arch. of dermatol. a. syphil. **7**. 1923. — *Schleip* und *Hildebrand*, Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 9. — *Saphier* und *Seyderhelm*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 3.

(Aus der Staatlichen Heil- und Pflegeanstalt Arnsdorf i. Sa. — Leiter: Medizinalrat Dr. *Schlegel*.)

Beitrag zur Kenntnis des weißen Blutbildes bei der zu Heilzwecken bei Dementia paralytica vorgenommenen künstlichen Infektion mit Spirochaeta Duttoni und Versuch, bestimmte Querschnitte dieser Blutbildkurve als Indikator für eine individualisierende Weiterbehandlung der mit Recurrens behandelten Paralytiker zugrunde zu legen.

Von

Regierungsmedizinalrat Dr. med. **Wilhelm Sagel.**

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 23. Oktober 1924.)

In der staatlichen Heil- und Pfleganstalt Arnsdorf i. Sa. sind seit Herbst 1921 von mir etwa 140 Paralytiker mit Spirochaeta Duttoni behandelt worden.

Die Erfolge waren von Anfang an recht ermutigend, aber doch nicht immer so, daß man mit ihnen hätte restlos zufrieden sein können. Neben Fällen, die in sehr erfreulicher Weise weitgehende Remissionen boten und „klinisch geheilt" in ihre Familien und zu ihrer alten Tätigkeit zurückkehren konnten, fanden sich solche, die nur in geringem Grade oder auch gar nicht Neigung zur Besserung zeigten. Für diese Kranken, bei denen die von *Plaut* und *Steiner* angegebene einmalige subcutane Injektion vollvirulenten Recurrensimpfstoffes nicht den erhofften Erfolg brachte, versuchte ich die ursprüngliche Methode weiter auszubauen. Meine Bemühungen bewegten sich naturgemäß in der Richtung meiner Auffassung von der Heilwirkung des Verfahrens, die ich mir als immunisatorische im Sinne einer Gruppenreaktion vorstelle. Ich halte die Wahl der Recurrensspirochäte zu der Heilbehandlung, abgesehen von ihrer geringeren Gefährlichkeit, besonders deshalb für glücklicher als die des Malariaerregers, weil ich annehme, daß die im Verlaufe der künstlich gesetzten Infektion gebildeten spezifischen Abwehrkräfte zum Teil gleichzeitig mit gegen die der Spirochaeta Duttoni verwandte Spirochaeta pallida eingestellt sind.

Aus diesem Glauben entwickelte sich ein Immunisierungsverfahren, das ich in der Weise durchführte, daß ich die Patienten wiederholt subcutan und intracutan mit vollvirulentem Mäuseblut impfte. Die *intra-*

cutane Injektion betätigte ich im Hinblick auf die bedeutsame Teilnahme der Hautzellen bei immunisatorischen Vorgängen.

Wollte man bei diesem Versuche einer hochgradigen aktiven Immunisierung des Menschen mit lebenden Erregern keine Mißerfolge oder üblen Überraschungen erleben, so mußte man nach einem objektiven Indikator, nach einem praktischen Maßstabe der jeweiligen Krankheitsphase suchen, der im Sinne einer Funktionsdiagnostik anzeigt, *ob* und *wann* man dem Organismus neue Anstrengungen zumuten kann.

Bei Würdigung des unverkennbaren Einflusses der meisten Infektionskrankheiten, besonders auch des Recurrensfiebers, auf Blut und blutbildende Organe sehe ich einen solchen Indikator im quantitativ-qualitativ differenzierten Blutbilde, wie es *Viktor Schilling* in seiner Hämogrammethode fordert. — Die Zellen, die wir im Blute finden, sind das Ergebnis der Tätigkeit der blutbildenden Organe, des Knochenmarkes und des lymphatischen Systems. Nach dem quantitativen Auftreten der verschiedenen Zellarten werden wir auf die Funktion der betreffenden Bildungsstätten schließen können, auf ihre Suffizienz oder Insuffizienz, auf ihre Reizung und Lähmung. Behält man dabei die *Virchow-Arndt-Schultz*schen biologischen Reaktionsgesetze im Auge und beachtet man, daß unsere gewählte Therapie nur da ihre Wirkung im günstigen Sinne entfalten kann, wo der Körper zu einer Steigerung seiner Leistungsfähigkeit tatsächlich noch in der Lage ist, so ist der Behandlungsmodus auf eine individuell angepaßte biologische Grundlage gestellt.

Selbstverständliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Durchführung dieses Gedankens war die genaue Kenntnis der gesetzmäßig ablaufenden Kette von Leukocytenveränderungen, die Kenntnis der gesamten biologischen Kurve der Leukocytenbewegung während des ganzen Verlaufes und der Rekonvaleszenz der Impfrecurrens.

Diese Kenntnis wurde in mühevollen, täglich regelmäßig, gelegentlich mehrmals am Tage vorgenommenen Untersuchungen, die öfters an einem und demselben Patienten in langen fortlaufenden Serien von über 100 Tagen stattfanden, an zahlreichen mit Recurrens behandelten Paralytikern erworben. Sie bezieht sich auf die durch Kammerzählung festgestellte Gesamtleukocytose und auf den nach *Viktor Schillings* Hämogrammethode erhobenen morphologischen Differenzialbefund unter Berücksichtigung der Basophilen, Eosinophilen, der Neutrophilen, der *Arneth*schen Kernverschiebung, der Lymphocyten und der Monocyten, sowie der Zusammenhänge des Blutbildes mit dem Spirochätennachweis. Sie erscheint besonders beachtlich in Rücksicht auf ihre Vollständigkeit, da bei den untersuchten Kranken der Augenblick der Infektion genau bekannt und so ein lückenloses Studium des ganzen Krankheitsverlaufs einschließlich der gesamten Inkubationszeit und ein Vergleich mit den Verhältnissen unmittelbar vor der Infektion ermöglicht ist.

Bei Benutzung meiner sehr virulenten Spirochätenstämme pflegten nach Erstinjektionen Veränderungen des weißen Blutbildes schon sehr bald aufzutreten.

Wiederholt zeigte sich bereits nach 6, spätestens nach 24 Stunden, meist schon vor dem Einsetzen des Fiebers eine mäßige Hyperleukocytose bis 14200.

Die Hyperleukocytose hält während der 4—7 Wochen dauernden Fieberperiode und über diese hinaus unter beträchtlichen Schwankungen ihrer Gipfelhöhen, die bis zu 15000 erreichen, an, im allgemeinen mit der Tendenz auf der Kurve von links nach rechts allmählich abzusteigen. Bisweilen zeigt sie eine gewisse Korrelation zum Fieberanfall und einen Parallelismus mit den Temperaturen, bisweilen läßt sie diese Übereinstimmung aber auch vermissen. Nach Anfällen, im Anschluß an Krisen, wurden steile Leukocytenabstürze bis zu leukopenischen Werten unter 4000, manchmal aber auch Anstiege beobachtet. *Regelmäßige Beziehungen zwischen Gesamtleukocytenzahlkurve und Spirochätennachweis konnten nicht festgestellt werden.* Gelegentlich schienen sie vorhanden zu sein. Oft trafen umgekehrt niedrige Leukocytenwerte mit reichlichem Spirochätenbefund oder hohe Leukocytose mit fehlendem Spirillennachweis zusammen.

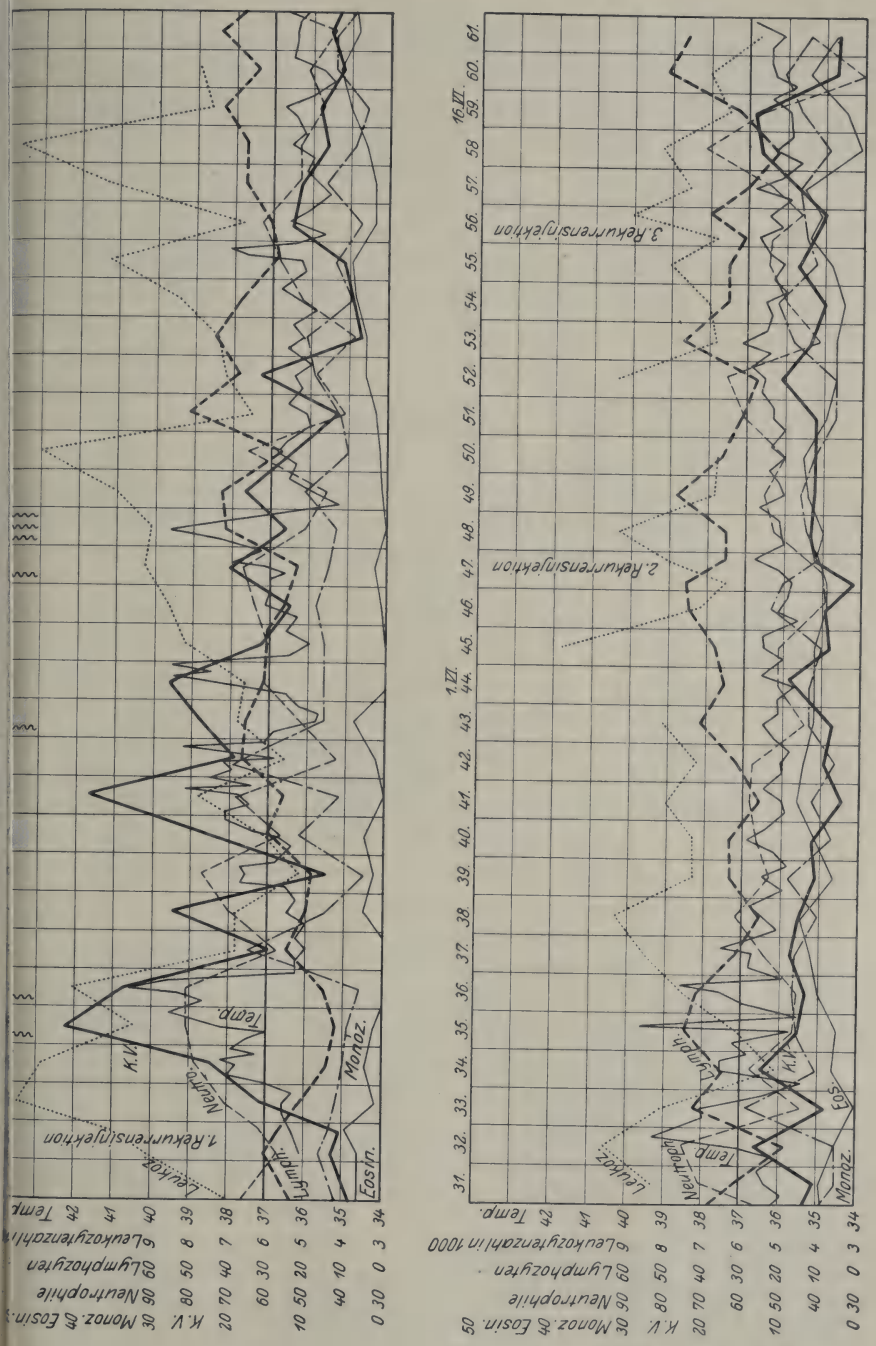
So führt die Beachtung der Gesamtleukocytenzahl allein zu keinem klaren Einblick in die biologischen Verhältnisse. Ihre Ergebnisse erscheinen zunächst undurchsichtig, widerspruchsvoll und irreführend. Erst bei Berücksichtigung des morphologischen Differenzialbildes wird der Schleier gelüftet, der die Leukocytenbewegungen verdeckt.

Dieses Differenzialbild wurde in Anlehnung an *V. Schilling* in Kurven festgehalten, bei denen nicht die absoluten Zahlen, sondern die relativen Prozentwerte zugrunde gelegt sind.

Das geschah deshalb, weil für unsere Betrachtungen das Interesse für die relativen gegenseitigen Verschiebungen der verschiedenen Leukocytenwerte im Vordergrunde steht und weil die relativen Kurven eine eindringlichere und sinnfälligere Sprache reden als die absoluten. Mit Hilfe der außerdem noch gesondert gezeichneten Kurve der absoluten Gesamtleukocytenzahlen lassen sich übrigens auch die absoluten Werte des Differenzialbildes unschwer aus der Kurve der relativen Zahlen errechnen. Diese Kurven zeigen folgendes:

Dem Infektionsreize folgen stets zuerst die Neutrophilen.

Meist läßt sich das ohne weiteres aus der Neutrophilenkurve ablesen (Kurve 1). Diese kann schon zu Beginn der Inkubationszeit, bereits wenige Stunden nach der Infektion ansteigend beim Einsetzen des ersten Fieberanfalls Werte von 87% erreichen, um dann im allgemeinen während des Intervalls auf Durschnittszahlen oder darunter zu sinken und vor oder bei erneuten Temperatursteigerungen wieder mehr oder weniger hoch zu gehen.


1. Rekurrensinjektion
2. Rekurrensinjektion
3. Rekurrensinjektion
Leukoz.
Neutroph.
Lymph.
Temp.
K. V.
Monoz.
Eos.
1. IV.
16. IV.

Kurve 1.

Nach Abklingen der gesamten Fieberperiode, in der Rekonvaleszenz, pflegen sich die Neutrophilen auf niedrigen Höhen zwischen 40 und 58% zu bewegen. Es gibt aber auch Fälle, in denen zu Beginn der Fieberperiode sich kein Anstieg, sondern ein Absinken der Neutrophilenzahl bemerkbar macht und bei denen in der Folgezeit oft keine Übereinstimmung zwischen Temperatur- und Neutrophilenbewegung ersichtlich ist; bei ihnen verläuft die Neutrophilenkurve als weit ausschlagende Zickzacklinie, die bis auf niedrigere Werte von 40% herabgeht und auch während des Fieberanfalls sich bisweilen nur zwischen 40 und 55% bewegt, wo sie durchsichtige Beziehungen zu den Fieberanfällen nicht erkennen läßt. Dennoch muß eine besonders starke Beteiligung der Neutrophilen am ganzen Krankheitsverlauf angenommen werden, da die ausnahmslos auch in jedem solchen Falle beobachtete „Kernverschiebung" auf einen sehr lebhaften Neutrophilenverbrauch und -ersatz hindeutet, auf einen Verbrauch, der eben gelegentlich so außerordentlich gesteigert sein kann, daß selbst der erhebliche Ersatz durch unreife Knochenmarkszellen, der sich ja in der hochgradigen Kernverschiebung ausdrückt, bisweilen nicht ausreicht, den Neutrophilenprozentsatz auf entsprechender Höhe zu erhalten.

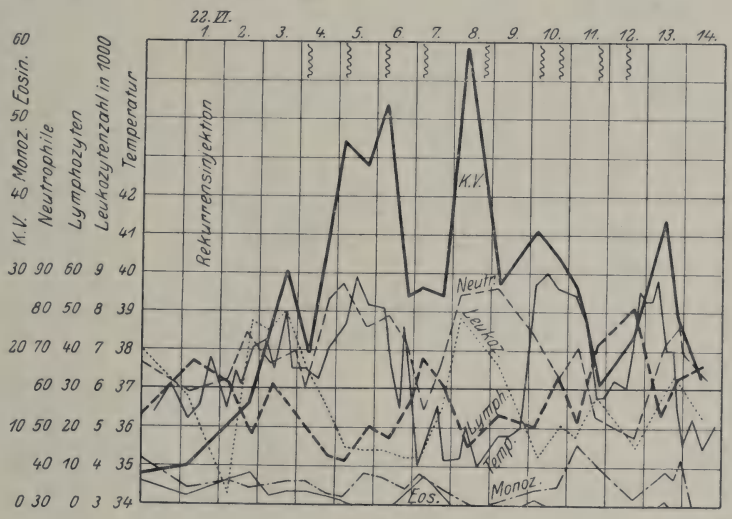
Diese *Kernverschiebung* im Blutbilde der Neutrophilen ist von allergrößtem Interesse.

Nach ihrem Entdecker *Arneth* und der jetzt allgemein anerkannten Auffassung kommt sie dadurch zustande, daß bei infektiösen Krankheiten die reifen, segmentkernigen Neutrophilen zum mehr oder minder großen Teil vernichtet werden, ein gleichartiger Ersatz nicht rasch genug geleistet werden kann und deshalb vom Knochenmark jüngere Formen, besonders solche mit unsegmentiertem Kernstab, „Stabkernige", oder noch jüngere mit „schön gefeldertem, breit wurstförmigem Kern" — „Jugendliche", gelegentlich auch ganz junge mit rundem, ovalem oder etwas eingebuchtetem Kern „Myelocyten" in großer Zahl in die Blutbahn ausgeschüttet werden. Weil diese Formen im *Arneth*schen Granulocytenschema weiter nach links zu angegeben sind, wie die reifen Neutrophilen, bezeichnet man ihr Auftreten im Übermaß kurz als „Linksverschiebung". — *Schon am Tage der Infektion, spätestens nach 24 Stunden, verlassen die Stabkernigen ihren Durchschnittswert von etwa 4% und können bereits jetzt bis zu 18% erreichen. Bei Beginn des Fiebers steigt dann die Kernverschiebung zunächst in einer gewissen zeitlichen Übereinstimmung mit dem Temperaturanstieg zu erheblichen Höhen an und kommt dabei auf Werte bis über 50%.*

Wenn sie in der Folgezeit auch im allgemeinen den steilen Temperaturschwankungen mit jähen An- und Abstiegen ihrer Kurve etwa parallel folgt, so tut sie das keineswegs regelmäßig und jedenfalls nicht so, daß sie *im Intervall* auf ihren normalen Durchschnittswert herab-

sinkt, *sondern sie bleibt auch da auf recht beträchtlichen Höhen von 15—25%* und kann steile *Spitzen bis zu 58% zu Zeiten bieten, in denen Temperaturerhöhungen völlig fehlen* (s. Kurve 2, 8. Tag). Meist lassen sich in solchen Fällen Spirochäten nachweisen, so daß die Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen Zunahme der Kernverschiebung und Spirillenausschüttung berechtigt erscheint.

Bei erneuten Fieberparoxysmen steigt die Kernverschiebungskurve wieder an. Sie zeigt aber in der Folgezeit die deutliche Tendenz, von Anfall zu Anfall immer niedrigere Durchschnittswerte zu bieten, auch wenn die Heftigkeit und Temperaturhöhe der Anfälle nicht immer in gleicher, regelmäßiger Reihenfolge nachläßt. (Vergl. Kurve 1, 9. bis 11. und 32. bis 36. Krankheitstag).



Kurve 2.

Etwa 5—6 Wochen nach der Infektion, nach eingetretener Rekonvalescenz, hält sich die Linksverschiebung noch wochenlang auf hochnormalen und leicht erhöhten Werten zwischen 4 und 15%.

Während dieser letzten Phase konnte ich niemals typische Spirochäten nachweisen und auch durch Überimpfen von Rekonvaleszentenblut auf weiße Mäuse keine Infektion erzeugen.

Die beobachtete *Linksverschiebung* ist fast rein stabkernig. Jugendliche Metamyelocyten wurden selten, Myelocyten nur ganz ausnahmsweise einmal festgestellt.

Mit Beginn der fieberfreien Phase, des dauernden Herabsinkens der Kernverschiebung auf hochnormale und mäßig gesteigerte Werte, der Phase der niedrigen Neutrophilenzahlen, beginnt die der stabilen hohen *Lymphocytenwerte*, die sich zwischen 25, 40 und 50% bewegen, nachdem

sie während der vorhergehenden Periode meist unternormal oft recht niedrig, einmal bis auf 7% und höchstens während des Intervalles ganz vorübergehend einmal übernormal gestanden hatten. Gleichzeitig pflegt die Eosinopenie bzw. Aneosinophilie, die nach hin und wieder beobachteten kleinen, rasch vorübergehenden Anstiegen der Eosinophilenzahl in der Inkubation, sich während der Fieberphase stets findet, in langdauernde Eosinophilie mit Erhöhungen bis zu 20% überzugehen.

Die *großen, mononucleären Leukocyten* zeigten sich im allgemeinen vermehrt. Besonders gegen Ende eines Fieberanfalls, im Anschluß an eine Krise konnten hohe Werte bis zu 20% erreicht werden (Kurve 1, 6., 11., 33. Krankheitstag).

Die Leukocytenbewegungen bei der Impfrecurrens entsprechen nach den festgestellten Befunden im wesentlichen dem Kurventyp der akuten, septischen Infektionen, wie ihn *Viktor Schilling* neuerdings skizziert hat[1]).

Auf eine kurze Inkubationszeit mit mäßigem Neutrophilen-, Stabkernigen- und gelegentlich kurzem und geringem Eosinophilenanstiege folgt meist unter dem Bilde einer mittleren neutrophilen Hyperleukocytose, *die neutrophile Kampfphase mit erheblicher Linksverschiebung*, die hauptsächlich durch Vermehrung der Stabkernigen, im geringen Grade durch Auftreten von Jugendlichen, ganz ausnahmsweise auch von Myelocyten, verursacht wird.

Während dieses Krankheitsabschnittes finden sich im Blut Spirochäten, und zwar besonders zahlreich zur Zeit der Höhe der Linksverschiebung.

Im Anschluß an einzelne Fieberparoxysmen, die gleichsam als Einzelerkrankungen im Rahmen der Gesamtinfektion erscheinen, schieben sich bisweilen beträchtliche, rasch vorübergehende Vermehrungen der Monocyten, deren Zahl an und für sich schon gesteigert ist, *„kritische Monocytosen"* als *Andeutung der monocytären Überwindungsphase* ein.

Abgeschlossen wird der normale Krankheitsverlauf mit der *lymphocytären Heilphase*, die durch Lymphocytose, Monocytenvermehrung, Eosinophilie, Herabsinken der Kernverschiebung auf leicht erhöhte, hochnormale und Durchschnittswerte, Neutropenie und den völligen Mangel an Spirochäten gekennzeichnet ist.

Daß bei der nachgewiesenen prinzipiellen Übereinstimmung der Leukocytenkurve des durch Impfung mit Spirochaeta Duttoni erzeugten afrikanischen Recurrensfiebers mit denen eines großen Komplexes von ätiologisch ganz verschiedenen Infektionskrankheiten die Bewegungen dieses weißen Blutbildes auch denen des natürlich erworbenen europäischen Rückfallfiebers, wie es *Artur Meyer* in seiner Arbeit Spirochäten und Blutbild beim Rückfallfieber geschildert hat, in großen Zügen gleicht, ist nicht zu verwundern.

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. **99**, H. 1/3. 1923.

Immerhin bietet es doch einige wesentliche Abweichungen. Im Gegensatz zu den Verhältnissen beim europäischen Rückfallfieber bleibt bei der Impfrecurrens Duttoni 1. die neutrophile Hyperleukocytose nach dem Anfall und im Intervall nicht immer auf der Höhe, sondern kann vorübergehend zu tiefer Leukopenie herabsinken, geht 2. die Linksverschiebung nur unwesentlich über die „Stabkernigen" hinaus und können 3. die Lymphocyten und Eosinophilen in der lymphocytären Heilphase recht hohe Werte bis zu 50% bzw. 20% erreichen.

Für die *Wahl des Termins der Reinjektion* der mit Recurrens Duttoni behandelten Paralytiker scheidet, gemäß der dem Behandlungsmodus zugrunde liegenden Idee einer hochgradigen Immunisierung des Patienten, die Fieberperiode, die ganze neutrophile Kampfphase aus. Denn der rezidivierende Verlauf des Rückfallfiebers entspricht ja an und für sich schon gleichsam mehreren immunisierenden Reinjektionen.

Von diesem Standpunkt aus betrachtet erscheint in dieser Periode die Neutrophilen- und Stabkernigenkurve als „Immunisierungskurve" besonders interessant. Sie lehrt, daß zu Beginn der Infektion, wo während der ersten Fieberanfälle die *Arneth*sche Linksverschiebung am erheblichsten ist, und die größte Zahl funktionell minderwertiger Unreifeformen aus dem Knochenmark in die Blutbahn ausgeschüttet wird, rasch eine Erschöpfung der präformierten Zellreservevorräte eintritt, daß diese aber im weiteren Verlaufe der Erkrankung bald wieder kompensiert wird. Denn die in der Folgezeit stattfindende regelmäßige Abnahme der Linksverschiebung ist nicht als Ausdruck zunehmender Erschöpfung, — sie geht nicht mit dem gehäuften Auftreten ontogenetisch noch jugendlicherer Knochenmarkszellen einher, sondern vielmehr als Beweis anwachsender Widerstandskraft des hamatopoetischen Apparates gegenüber der Infektion zu werten. Wenn beispielsweise auf Kurve 1 am 31. und 32. Krankheitstage vor einem Fieberanfalle bis 39,2° ein Anstieg der Neutrophilenkurve von 44 auf 70 bzw. 75% bei einer Hyperleukocytose von über 9500 erfolgt, zunächst unter einem Stabkernigenabstieg von 7 auf 5 und dann unter einem bescheidenen Anstieg derselben von 5 auf 13%, so beweist diese absolute, neutrophile, segmentkernige Leukocytose einen guten Zustand der Funktions- und Regenerationskraft des myeloischen Gewebes und im Vergleich zu ihrer Beschaffenheit während der ersten Paroxysmen eine erhebliche Besserung.

Gelegentlich läßt sich bei den letzten Temperaturerhebungen der Impfrecurrens überhaupt keine wesentliche Veränderung der Leukocytenkurve mehr feststellen.

Dieses Phänomen als Ausdruck einer Virulenzabschwächung der Spirochäten aufzufassen dürfte aber auch irrtümlich sein. Denn reinjiziert man dem Kranken in der nun folgenden Phase (Kurve 1, 47. und 56. Tag), in der sein körperlicher Gesamtzustand sich erheblich

zu bessern pflegt, dasselbe hochvirulente Material, welches bei noch nicht vorbehandelten Paralytikern rasch stürmische Krankheitserscheinungen hervorruft, so stellt sich auch weder subjektiv noch objektiv irgendwelche sinnfällige Reaktion ein. Der Kranke fühlt sich dauernd wohl, bietet keine Temperaturanstiege und auch das Leukocytenbild bleibt im wesentlichen unbeeinflußt. Es handelt sich also um eine allgemeine und leukocytäre Immunität.

Bei regelmäßig vorgenommenen Wiederinjektionen mit Recurrens Duttoni *während dieser Phase* sind meine Heilerfolge bei Paralyse noch gestiegen.

Im Anschluß an solche Reinjektionen wurden wiederholt wesentliche Besserungen sowohl in klinischer, als auch neurologischer und biologischer Beziehung bei Fällen beobachtet, die nach der ersten Injektion ganz unbeeinflußt geblieben zu sein schienen.

Diese Phase kennzeichnet sich hämatologisch als *lymphocytäre Heilphase*. Der Querschnitt ihrer Kurve ist charakterisiert durch Lympho- und geringe Monocytose, durch Eosinophilie und nur mäßige oder fehlende Kernverschiebung.

Nicht bei einmaliger Erhebung — wohl aber im Rahmen häufiger, möglichst fortlaufender Feststellungen gewinnt der Querschnitt der Leukocytenkurve Bedeutung als Glied in einer in bekannter und gesetzmäßiger Weise aufeinander folgenden Reihe von Leukocytenbewegungen, von dem aus man rückwärts- und vorwärtsschauend den jeweiligen Stand der Krankheit bzw. *die Reaktion des Körpers gegen die Infektion beurteilen kann. So ermöglicht der Querschnitt eine Positions- und Funktionsdiagnostik, indem er den Stand der Krankheit markiert und die Leistungsfähigkeit der blutbildenden Organe kennzeichnet und wird zum Indikator für eine individualisierende Therapie.*

(Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Königsberg. — Direktor: Prof. Dr. *Bruns*.)

Untersuchungen über Muskelhärte und ihre Beziehungen zu Leibesübungen und Massage.

Von

Dr. H. Marnitz.

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 18. November 1924.*)

In den Untersuchungen von *Jacobi* über die Resistenz des menschlichen Muskels finden wir Hinweise auf die Wichtigkeit der Differenzen zwischen den Resistenzwerten in maximaler Anspannung und größtmöglicher Entspannung; diese Differenzen, welche *Jacobi* als Spannungsbreite bezeichnet, zeigen bei den einzelnen Individuen verschiedene Größen. Sie sind abhängig einerseits von der Fähigkeit, den Muskel in der Ruhe zu entspannen, ihn weicher werden zu lassen, andererseits von der Anspannungsfähigkeit unter dem Einfluß eines zentralen Willensimpulses, den Muskel hart werden zu lassen. Nun hatte *Jacobi* gefunden, daß die Spannungsbreite bei den von ihm untersuchten Personen im rechten Arm kleiner war als im linken. Dieser Unterschied kommt dadurch zustande, daß der rechte Arm in der Entspannung eine höhere Resistenz zeigt als der linke, während die Anspannung in beiden Armen die gleichen Werte ergab. Da bei der überwiegenden Zahl der Rechtshänder der rechte Arm stärker und besser entwickelt ist, so wäre der Schluß zulässig, daß der kräftigere und geübtere Muskel im allgemeinen weniger vollständig entspannt würde als der ungeübtere. Nun ist es jedoch eine unter Sportsleuten ganz bekannte Tatsache, welche auch *Herxheimer* erwähnt, daß gut trainierte Leute weiche Muskeln, „gelockerte", wie die Sportsleute sagen, haben und nicht etwa harte, wie man es nach dem oben gesagten erwarten könnte. Das würde also heißen, daß durch sportliches Training die Entspannungsfähigkeit der Muskulatur zunehmen müßte. Trainierte Muskeln müßten daher eine besonders große Differenz zwischen den Resistenzwerten in Spannung und Entspannung, eine große Spannungsbreite, zeigen. Es stehen sich hier also zwei verschiedene Annahmen gegenüber, die scheinbar nicht zu vereinigen sind, und es fragt sich, worauf diese Verschiedenheiten zurückzuführen sind.

Gegenstand vorliegender Untersuchung war nun, vergleichende Messungen anzustellen, wie weit eine Differenzzunahme einerseits bei sportlich durchgebildeten Leuten gegenüber nicht sporttreibenden zu verzeichnen war, und andererseits, welchen Einfluß gewisse Arten von Leibesübungen, die besonders auf eine Lockerung des Körpers ausgehen, auf die Größe der Spannungsbreite zeigen. Zu den letzteren sind z. B. der Faustkampf, der geschmeidigmachende Freiübungen zur Vorbereitung heranzieht, und die Gymnastik nach dem System von *Bode* zu rechnen, welche auf dem Prinzip der Lockerung und Entspannung aufgebaut ist.

Es wurden im ganzen an 30 Personen Untersuchungen angestellt. Als Methode zur Bestimmung der Muskelresistenz bedienten wir uns des Gildemeisterschen ballistischen Elastometers in der Anordnung, wie sie bei *Springer* angegeben ist. Zuerst wurde die Muskelresistenz des Biceps in Entspannung gemessen, dann in größtmöglicher willkürlicher Spannung ohne Gegendruck oder Belastung. Dabei ergab sich die auffallende Tatsache, daß sich bei Sportleuten fast die gleiche Spannungsbreite fand wie bei Nichtsporttreibenden; es traten auch keine wesentlichen Verschiedenheiten bei den verschiedenen Arten der Leibesübungen und der Gymnastik auf. Geringe individuelle Schwankungen zeigten sich sowohl bei Sportsleuten, als auch bei Nichtsportsleuten. Sie ließen sich aber nicht in irgendwelche Beziehungen zur Art der körperlichen Betätigung bringen. Zum Vergleich seien einige Beispiele hier angeführt:

Name	Alter	Sportart	Arm	Entspannt	Gespannt	Differenz
R. L.	32	kein Sport	r.	35	9	26
			l.	35	9	26
H. G.	20	Ringen	r.	33	10	23
			l.	35	10	25
E. G.	24	Turnen	r.	35	10	25
			l.	35	10	25
E. K.	26	Bodegymnastik	r.	35	9	26
			l.	35	9	26
P. M.	35	Boxen	r.	35	10	25
			l.	35	10	25
H. J.	25	kein Sport	r.	30	10	20
			l.	31	10	21
W. A.	23	Ringen	r.	30	10	20
			l.	32	10	22

Der Grund für diese Einförmigkeit wird aus folgendem ersichtlich. Zunächst müssen wir uns aber über den Begriff der Lockerung klar werden. Nach *Deppe*, der diesen Begriff genauer zergliedert und bestimmt, haben wir unter Lockerung zunächst etwas Negatives zu verstehen, nämlich das Freisein von aller Spannung und allem Zwang;

und weiter den geringsten Grad der Anspannungsfähigkeit oder besser den größten Grad der Abspannungsfähigkeit des Muskels. Lockerungsübungen sollen die Fähigkeit schulen, die Muskeln so zu beherrschen, daß jeweils nur diejenigen Gruppen angespannt werden, die gerade gebraucht werden, während alle anderen Gruppen völlig entspannt bleiben. Im engsten Zusammenhang damit steht der Tonus der Skelettmuskeln, indem bei der Lockerung die Fähigkeit entwickelt wird, den Tonus der nicht gebrauchten Nachbarmuskeln möglichst niedrig zu halten. Bei nicht gelockerten Muskeln bleibt der Tonus oft auch in Ruhe sehr hoch, was z. B. an den in Ruhe gekrümmt gehaltenen Fingern der Schwerarbeitern oder in der leicht gebeugten Stellung des schlaff herabhängenden Unterarmes bei Leuten, die oft schwere Gewichte heben, häufig beobachten können. Man sieht also aus dieser Begriffsbestimmung der Lockerung, daß es sich dabei in erster Linie um Übung in der Koordination von Bewegungen und Ausschaltung von Mitbewegung und Mitanspannung handelt; also um die zweckmäßige Beherrschung ganzer Muskelgruppen in ihrem gegenseitigen Wechselspiel bei der Ausführung komplizierter Bewegungen. Es ist dies eine Fähigkeit, die langer Schulung bedarf und zunächst jedem Anfänger in Leibesübungen völlig abgeht. — Bei der angewandten Versuchsanordnung handelt es sich aber doch um etwas wesentlich anderes. Denn ein einzelnes Glied, in unserem Falle der Arm, wird möglichst bequem auf dem Tische gelagert und so die Entspannung herbeigeführt. Man erzielt auf diese Weise eine allgemeine Entspannung oder besser gesagt Erschlaffung des ganzen Armes, welche nach einigen Minuten ruhigen Verharrens wohl bei jedem Individuum erreicht werden kann. Dabei ist es ganz gleichgültig, ob diese Muskulatur nun vorher durch Leibesübungen gelockert ist oder nicht. Denn hierbei spielt ja das Nebeneinander von Spannung und Entspannung, welches das eigentliche Wesen der Lockerung ausmacht, keine Rolle. Daher werden auch bei derartigen Versuchen Unterschiede in der Beherrschung der Muskulatur schwerlich irgendwie zum Ausdruck kommen. Es kommt unter solchen Versuchsbedingungen die eigentliche Lockerung gar nicht zur Geltung.

Versuche über die Zustandsänderungen des menschlichen Skelettmuskels unter dem Einfluß von Belastung sind mehrfach ausgeführt worden. *Springer* und später *Jacobi* belasteten den Biceps mit 5 kg, also einem recht beträchtlichen Gewicht und prüften nun die Änderungen der Resistenz des Muskels in bestimmten Zeitintervallen. Dabei ergab sich, daß die Resistenz sofort bei Einsetzen der Belastung ganz wesentlich zunahm, um sich dann noch weiter parallel mit der zunehmenden Ermüdung des Muskels zu steigern. Bei Entlastung oder in dem Moment, in welchem die Kraft des Muskels durch das Gewicht überwunden ist und dieser also nachgibt, kehrt dann ganz plötzlich

die Resistenz zu dem ursprünglichen Ruhewert zurück. *Jacobi* hat diesen Ablauf auch kurvenmäßig dargestellt, und ihn als Ermüdungskurve bezeichnet. *Springer* fand nicht nur eine Rückkehr zu dem Ruhewert, sondern eine noch darüber hinausgehende Resistenzabnahme, also ein Weicherwerden des Muskels, das er als Folge der Ermüdung nach Aussetzen der Belastung auffaßt. *Kauffmann* erklärt jedoch diese Unterschiede zwischen Anfangs- und Schlußwerten mit unwillkürlichen Muskelspannungen zu Beginn des Versuches. Diese Erklärung hat sehr viel für sich. Wer selbst Untersuchungen dieser Art gemacht hat, wird wissen, wie sehr die Aufmerksamkeit der Vp. immer wieder darauf hingelenkt werden muß, die zu untersuchende Muskelgruppe völlig zu entspannen, und wie leicht bemerkenswerte Schwankungen der Galvanometerausschläge durch ganz unwillkürliche Spannungen verursacht werden. Auch können wir häufig genug beobachten, daß die ganz zu Beginn des Versuches abgelesenen Ruhewerte zu niedrig sind und sich erst nach einigen Minuten auf ein höheres Niveau einstellen. Wie bei allen derartigen Versuchen, in denen unwillkürliche Spannungen eine Rolle spielen, muß sich auch hierbei die Vp. allmählich an die neue Lage und Umgebung gewöhnen, ehe eine völlige Erschlaffung der Muskulatur eintritt. Wir halten es für unbedingt notwendig, den anfänglichen Ruhewert der Muskelresistenz mehrere Minuten hindurch zu bestimmen und erst dann, wenn die Ausschläge eine annähernd konstante Größe zeigen, den Durchschnittswert der letzten Ablesung zu notieren.

Kauffmann benutzte ein Gewicht von 1 kg und fand bei dieser Versuchsanordnung zweierlei. Bei der Mehrzahl der untersuchten Personen änderte sich der elastische Zustand unter dem Einfluß der Belastung und Entlastung sehr rasch; es trat sofort nach Belastung ein bestimmter Grad erhöhter Resistenz auf, der bis zur Entlastung etwa den gleichen Wert beibehielt, um dann sofort wieder zum ursprünglichen Wert zurückzukehren. *Kauffmann* weist unter Anführung *Webers* erneut darauf hin, daß wir es hier mit zwei verschiedenen Veränderungen des Muskels zu tun haben, nämlich der Spannung und der Härte; für diese letztere hat *Gildemeister* die Bezeichnung Resistenz eingeführt. Diese beiden Erscheinungen der Muskeltätigkeit, welche vielfach verwechselt werden, seien grundsätzlich voneinander zu trennen. Härte und Weichheit sind nach *Weber* innere Eigenschaften des Körpers, die Spannung dagegen hängt von der Einwirkung äußerer Kräfte ab. *Kauffmann* fand nun bei der erwähnten Mehrzahl seiner Versuche, daß parallel mit der unter dem Einfluß der Belastung eingetretenen aktiven Spannung sich auch die Elastizität, also die Resistenz des Muskels steigerte, um sogleich bei dem Nachlassen der Spannung durch Entlastung zum früheren Härtegrad zurückzukehren. Er bezeichnet dieses Parallelgehen als Koordination der beiden Zustandsänderungen.

Anders fiel der Versuch bei einer kleinen Zahl von Individuen aus. Hier änderte sich die Resistenz des Muskels unter gleichen Bedingungen viel langsamer. Die Kurven zeigten nach der Belastung ein allmähliches Absinken, bis der endgültige Höchstgrad der Resistenz erreicht ist, welcher nun bis zur Entlastung unverändert beibehalten wird. Dann aber nach Fortfall der aktiven Spannung sieht man eine ebenso langsame Rückkehr zum ursprünglichen Resistenzgrad in der Ruhe. Hier gehen Spannung und Resistenz einander keineswegs parallel, und daher bezeichnet *Kauffmann* dieses auch als Dissoziation der beiden Zustandsänderungen. Die unter den angeführten Versuchsbedingungen gefundenen verschiedenen Reaktionsweisen sieht *Kauffmann* als charakteristisch für das betreffende Individuum an.

Von dem Gedanken ausgehend, daß bei der Ermüdung eine wesentliche Veränderung in der Struktur und besonders den Quellungszustand der Muskel auftritt, versuchten wir nun der Frage der Dissoziation zwischen Spannungszustand und Resistenz weiter nachzugehen. Der Gang der Untersuchung war folgender: Es wurde zunächst die Resistenz des Biceps in völliger Erschlaffung, also seine Ruhehärte, mit dem ballistischen Elastometer Gildemeisters bestimmt. Hierbei wurden die oben angeführten Vorsichtsmaßregeln zur Vermeidung von Fehlern infolge Muskelspannungen streng beobachtet. Darauf wurde die Vp. veranlaßt, ihren Biceps bis zur völligen Erschöpfung in Tätigkeit zu setzen durch fortgesetztes Heben eines 5-kg-Gewichtes. Es geschah dies in aufrechtstehender Haltung, indem das Gewicht aus der am Körper herabhängenden Stellung des Unterarmes bis zur Schulter gehoben wurde. Dabei wurde streng darauf geachtet, daß einerseits der Unterarm sich dauernd in Supinationsstellung befand, andererseits der Oberarm seine senkrechte Stellung beibehielt, um auf diese Weise möglichst nur die Beugemuskeln des Oberarms zu beanspruchen. Die Ermüdung gelang in fast allen Fällen bei gutem Willen der Vp. durch ermunternden Zuspruch, und da es sich in der Mehrzahl der Fälle um Sportsleute handelte, durch Weckung des Ehrgeizes zur Erzielung von Höchstleistungen. Wir kamen so an die Grenze des Möglichen und erzielten in der Tat maximale Anstrengungen. Nun wurde abermals der betreffende Biceps auf seine Resistenz in Entspannung geprüft. Dabei ergab sich regelmäßig eine auch palpatorisch deutlich nachweisbare bedeutende Härtezunahme der Muskeln. Dieser Zustand kehrte dann ganz allmählich in individuell verschieden langen Zeiträumen zum ursprünglichen Ruhewert zurück (vgl. Kurve 1 und 3). Wir haben hier also den Zustand vor uns, daß derselbe Muskel, der durch die bis zur völligen Erschöpfung durchgeführten Anstrengung die Fähigkeit zeitweilig verloren hat, durch einen zentralen Willensimpuls sich aktiv anzuspannen, gleichzeitig eine bedeutende Änderung

seiner elastischen Eigenschaften aufweist (Dissoziation der Spannungs- und Elastizitätsänderungen).

Hierbei zeigten sich nun Verschiedenheiten, die wahrscheinlich individuell bedingt sind, da die Anordnung der Versuche ja immer die gleiche war. Diese Unterschiede beziehen sich zunächst auf den Grad der Resistenzzunahme, welcher mitunter am rechten und linken Arm geringe Differenzen zeigte, aber auch am gleichen Arm an verschiedenen Versuchstagen nicht gleich war. Höhere Leistungen brachten meist auch größere Zunahme der Resistenz mit sich. Allerdings dürfte sich ein über diese einfache Feststellung hinausgehender Schluß auf die Beschaffenheit des Muskelgewebes bei dem betreffenden Individuum nicht ziehen lassen. Den Grund hierfür hat *von Uexküll* in klarer Weise zum Ausdruck gebracht: Der Muskel allein ist kein selbständiges Organ im Körper; immer gehört zu ihm mindestens ein zentrifugaler Nerv und ein nervöses Zentrum, welches die Muskelfasern im Zentralnervensystem vertritt. Es läßt sich nicht ohne weiteres entscheiden, welchem der Teile dieses Systemes die entscheidende Rolle bei der Vollführung höherer oder niederer Leistungen zufällt. Bald ist es die Willenskraft, bald die Geübtheit des Muskels selbst. Es ist eine Erfahrung des täglichen Lebens, die wir auch immer wieder während der Versuche machen konnten, daß derselbe Mensch an manchen Tagen gewisse Leistungen nur mit Mühe oder gar nicht vollbringt, die zu anderen Zeiten spielend erledigt werden. Man könnte wohl kaum annehmen, daß in den wenigen dazwischenliegenden Tagen das Muskelgewebe um soviel geringwertiger geworden sei. Dagegen werden Unterschiede in Leistungen und Resistenzzunahme zwischen rechtem und linkem Arm wohl nur auf Unterschiede in der Geübtheit des Muskels selbst zurückzuführen sein.

Die Schnelligkeit der Resistenzzunahme und ihre quantitativen Verschiedenheiten konnten nicht festgestellt werden, da man die Muskelarbeit periodisch für die Messungen hätte unterbrechen müssen. Währenddessen hätte der Muskel dann Zeit, sich zu erholen und das um so mehr, da eine einzige Ablesung nicht genügt. Es sind dies Beschränkungen, welche die Methode mit sich bringt. Dagegen konnte der Verlauf der Resistenzabnahme, die allmähliche Rückkehr zu den normalen Werten an den geprüften Muskeln recht gut beobachtet werden. Dieser Vorgang und die Möglichkeiten, ihn durch irgendwelche Manipulationen zu beschleunigen, um zu einer Auswertung der gemachten Beobachtungen in sportlicher Beziehung gelangen zu können, bildeten nunmehr den Gegenstand genauerer Untersuchungen.

Zunächst wurde der zeitliche Ablauf der Rückkehr zum ursprünglichen Resistenzgrad festgestellt. Das geschah in der Weise, daß der betreffende Arm nach vollbrachter maximaler Anstrengung so lange ruhig auf dem Brett liegen blieb, bis die Galvanometerausschläge zur

normalen Höhe zurückgekehrt waren. Dabei wurde dauernd der Hammer hintereinander fallen gelassen und in bestimmten Zeitabständen der Durchschnitt der gemachten Ablesungen notiert. Daß mit allergrößter Sorgfalt stets genau auf die gleiche Lage des Armes geachtet werden mußte, ist wohl selbstverständlich. Die auf diese Weise gewonnenen Kurven zeigten nun wieder weitgehende Verschiedenheiten bei den einzelnen Individuen. Vor allem schwankten die Zeiten, welche bis zur Rückkehr zur Norm vergingen, ganz erheblich, und zwar zwischen 6 und 25 Minuten. Im allgemeinen wurden bei Leuten mit an sich weichen Muskeln eine viel schnellere Rückkehr zur Norm beobachtet als bei denen mit resistenteren Muskeln. Wie schon erwähnt, haben nach *Herxheimer* gut trainierte Sportsleute in der Regel weiche Muskeln, also geringe Resistenz. Da es sich bei der Mehrzahl der von uns untersuchten 30 Personen um gut trainierte Sportsleute handelte, so lag die Annahme nahe, daß die schnellere Rückkehr zur Norm des weichen Muskels der Ausdruck eines besseren Trainiertseins sei. Das läßt sich jedoch nicht mit Sicherheit sagen, denn wir fanden auch bei ausgezeichnet trainierten Meisterschaftskämpfern vereinzelt gerade das Gegenteil. Es besteht also kein sicherer Parallelismus zwischen der Güte des Trainings und der Schnelligkeit der Resistenzabnahme des ermüdeten Muskels.

Wir kommen nunmehr zu der wichtigen Frage, ob sich durch bestimmte Maßnahmen die Rückkehr zur Norm beschleunigen läßt, und im bejahenden Falle, welche Manipulationen für diesen Zweck die geeignetsten sind. Wir haben zunächst die unter Sportsleuten am meisten nach Anstrengungen geübte *Massage* angewandt. Unmittelbar nach der Maximalanstrengung wurde der Muskel auf seine Resistenz geprüft, dann wurde der eine Arm herausgenommen und 5 Minuten lang mit gewöhnlicher *schwedischer* Massage bearbeitet; darauf wurde der Arm wieder in seine alte Lage zurückgebracht und in der oben beschriebenen Weise der Ablauf der Resistenzabnahme beobachtet. Der andere ebenfalls ermüdete Arm diente als Kontrolle und wurde nicht massiert. Kurve 1 stellt den Ablauf der Resistenzabnahme im rechten und linken Arm eines Amateurringers dar. In diesem Falle wurde der linke Arm völlig sich selbst überlassen, während der rechte 5 Minuten massiert wurde (angedeutet durch die kleinen Kreuze).

Abgesehen von einer höheren Resistenzzunahme des rechten Armes, die sich wohl durch größere Geübtheit erklären läßt, sehen wir an der Kurve, daß die Rückkehr zur Norm rechts und links ungefähr in der gleichen Zeit erfolgt. Die kleinen Schwankungen erklären sich durch die Ungenauigkeit der Methode. Es ist dies nur *ein* Beispiel für mehrere annähernd gleichartig verlaufende Kurven. Stets mußten wir übereinstimmend feststellen, daß durch schwedische Massage keine wesentliche Beschleunigung der Resistenzabnahme zu erzielen ist. — Das

gleiche negative Resultat erhielten wir bei Versuchen mit *kalten Abreibungen* und *Abklatschungen*.

Des weiteren prüften wir den Einfluß von *Freiübungen und lockernden Bewegungen* des Armes. Dabei wurde das Prinzip verfolgt, den Biceps

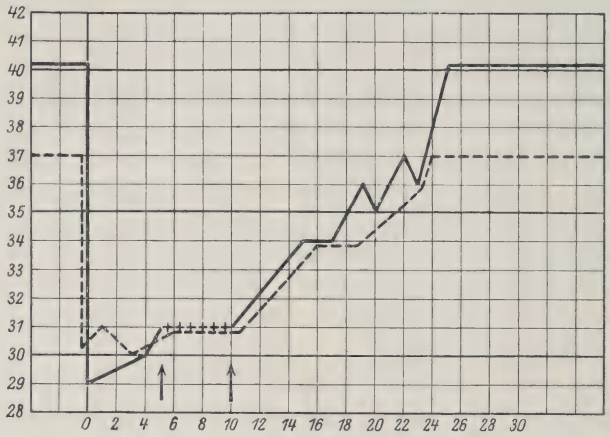


Abb. 1. *F. F.*
– = Rechts. – – – = Links. + + + = Massage.

einerseits nicht weiter anzustrengen, ihn aber andererseits möglichst oft und ausgiebig in Stellungen zu bringen, in welchen er passiv gedehnt werden mußte. Hierbei stellte sich nun heraus, daß solche Übungen richtig ausgeführt eine ganz bedeutende Beschleunigung der Resistenz-

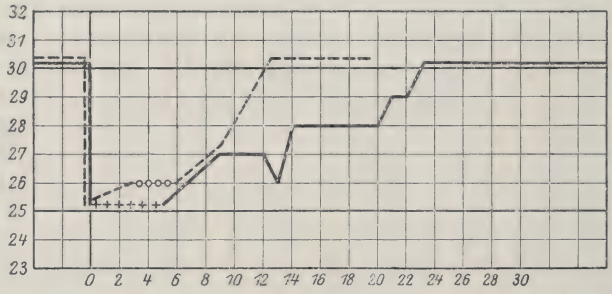


Abb. 2. *H. M.*
– = 1. Versuchstag. – – – = 2. Versuchstag. + + + = Massage.
○○○ = Übungen.

abnahme zur Folge hatte. Als Beispiel sei Kurve 2 angeführt, welche am selben Arm an zwei verschiedenen Versuchstagen gewonnen wurde.

Die Kurve dient gleichzeitig dazu, die Wirkung der schwedischen Massage derjenigen von Lockerungsübungen gegenüberzustellen. Am ersten Versuchstage wurde der ermüdete Biceps massiert, dabei dauerte

die Rückkehr zum normalen Resistenzwert 23 Minuten. Demgegenüber kehrte am zweiten Versuchstage nach den Übungen die normale Resistenz bereits in 12 Minuten, also in der Hälfte der Zeit, zurück. Es zeigte sich jedoch bei den vielen angestellten Versuchen, daß der-

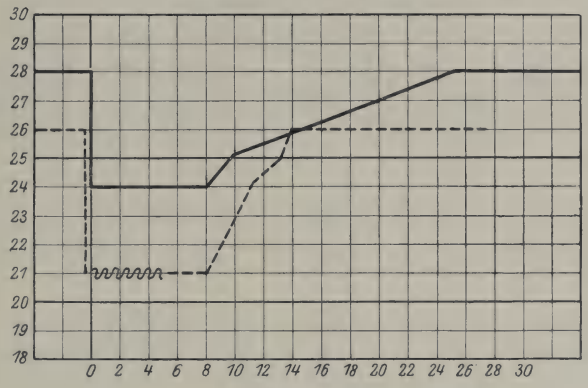


Abb. 3. *H. P.*
– = Rechts. – – – = Links. ∿∿∿ = finn. Sportmassage.

artige Lockerungsübungen nicht in allen Fällen so prompt wirkten, weil die notwendige Voraussetzung ihrer Wirksamkeit eine exakte Durchführung und ein gutes Verständnis von seiten der Vp. für das Prinzip ist. Wenn diese Vorbedingungen fehlen, so war der Erfolg unter Umständen nur ganz gering.

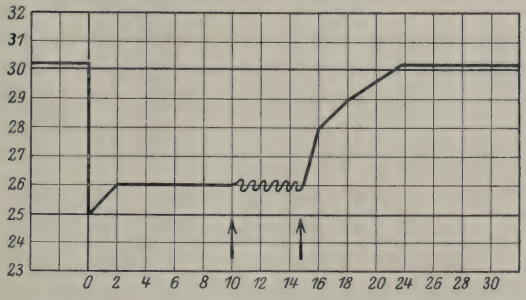


Abb. 4. *H. G.*
– = Rechts. ∿∿∿ = finn. Sportmassage.

Die besten Resultate erhielten wir mit der sog. *finnischen Sportmassage* nach *Koivistoinen*. Sie besteht aus einer Kombination verschiedener Handgriffe und Übungen, die aber gegenüber den soeben erwähnten Lockerungsübungen den Vorteil haben, daß sie vollkommen in der Hand einer damit vertrauten Person liegen. Damit ist schon die exakte Durchführung garantiert und ihre Wirkung nicht abhängig von dem Verhalten der Vp. Nach *Breda* sind die elementaren Hand-

griffe der finnischen Sportmassage im wesentlichen die gleichen, wie bei der schwedischen Massage. Aber die Art ihrer Anwendung ist sehr viel derber und durchgreifender. Sie wird mit außerordentlicher Kraft ausgeführt und bewirkt so eine gründliche Durchwalkung und Ausknetung der Muskulatur. Außer dieser Massage gehören zu ihr als integrierender Bestandteil bestimmte gymnastische Übungen: Energische Schüttelungen, Lockerungen und Dehnungen der Muskulatur. Der Erfolg der finnischen Sportmassage ist *stets* an der prompten Einwirkung auf die Resistenzabnahme der ermüdeten Muskeln zu erkennen. Als ein Beispiel für diese Wirkung diene Kurve 3, auf welcher das Verhalten des unbeeinflußten rechten Armes dem des linken nach finnischer Sportmassage gegenübergestellt ist. Bei der letzteren ist die normale Muskelhärte bereits in der Hälfte der Zeit wieder erreicht, welche der rechte Arm gebrauchte.

Schließlich zeigt auch noch Kurve 4 eins der Beispiele für die außerordentlich prompte Wirkung der finnischen Sportmassage.

Der anfangs sich selbst überlassene Arm zeigt nur eine sehr langsame Tendenz zur Resistenzabnahme. Unmittelbar aber nach Anwendung der finnischen Sportmassage setzt ein plötzliches anhaltendes Steigen der Kurve und eine schnelle Rückkehr zur Norm ein.

Zusammenfassung.

1. Die Spannungsbreite, d. h. die Resistenzunterschiede zwischen gespanntem und entspanntem Muskel, gemessen nach der Gildemeisterschen Methode erlaubt keinerlei Rückschlüsse auf die Vorzüge, welche sportliche Betätigung im allgemeinen und besondere Sportzweige im speziellen auf die Durchbildung des Körpers haben.

2. Durch die bis zur Erschöpfung fortgesetzte Anstrengung eines Muskels wird in ihm bei völliger Entspannung ein Zustand vermehrter Resistenz, d. h. erhöhter Elastizität erzeugt (Dissoziation der Spannungsänderung und der elastischen Zustandsänderung nach *Kauffmann*). Die Resistenz des ermüdeten Muskels kehrt in individuell verschieden langen Zeiträumen allmählich zum ursprünglichen Normalwert zurück.

3. Gewöhnliche schwedische Massage sowie kalte Abreibungen bewirken keine Beschleunigung der Resistenzabnahme ermüdeter Muskeln. Dagegen werden durch lockernde Freiübungen und besonders durch finnische Sportmassage viel schneller wieder normale Resistenzwerte erzielt.

Literatur.

[1]) *Breda*, Inaug.-Diss. Königsberg 1923. — [2]) *Deppe*, Münch. med. Wochenschr. 1922. — [3]) *Gildemeister*, Zeitschr. f. Biol. **63**. — [4]) *Herxheimer*, Zeitschr. f. klin. Med. **98**. — [5]) *Jacobi*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **142**. — [6]) *Kauffmann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**. — [7]) *Springer*, Zeitschr. f. Biol. **63**. — [8]) *v. Uexküll*, Umwelt und Innenwelt der Tiere. Springer, Berlin 1921.

(Aus der I. Medizinischen Klinik [Augustahospital] der Universität Köln.
Direktor: Prof. Dr. *F. Külbs.*)

Interferometrische Untersuchungen*).

I. Mitteilung:

Über die Bestimmung von Brechungs-Index und Eiweißprozentgehalt des Blutserums mittels des Interferometers (gleichzeitig über den Brechungsquotienten konzentrierter Salzlösungen).

Von

L. Beltz und **E. Kaufmann.**

Mit 4 Textabbildungen.

(*Eingegangen am 1. November 1924.*)

In einer früheren Arbeit[8a]) hatte *E. Kaufmann* die Brauchbarkeit des Interferometers zum Zwecke der klinischen Dichtebestimmung des Blutserums nachgewiesen. Neben den daselbst geschilderten Vorzügen der Interferometrie gegenüber der Refraktometrie ergab sich als noch zu behebende Schwierigkeit der Mangel einer Berechnung von Brechungsindex und Eiweißprozentgehalt aus den ermittelten Interferometerwerten (I. W.), die nur Vergleichs-, nicht absolute Werte darstellen.

Zum Verständnis der folgenden Darstellung seien einige Worte über die Methodik vorangeschickt**).

Reiss[15, 16, 17]) hat als erster die Refraktion des Serums zu einer approximativen Bestimmung des Serumeiweißgehaltes benutzt, da sich ergab, daß die Brechkraft des Serums im wesentlichen eine additive Funktion seiner Einzelbestandteile wie Eiweiß und Salze ist, d. h. daß im Blutserum nahezu wie bei einer echten Mischung keine chemischen Umsetzungen bzw. gegenseitige Beeinflussung der Einzelsubstanzen stattfindet, — daß weiterhin der Anteil des Eiweißes an den refraktometrisch wirksamen Bestandteilen nach *Reiss* mit $^5/_6$ abzüglich des Wertes für Wasser überwiegend ist, die einzelnen differenten Eiweißkörper aber, die untereinander quantitativen Schwankungen unterliegen, fast gleichen Brechungsindex haben, und daß endlich die Salze und Nichteiweißkörper mit Ausnahme von solchen Zuständen, die ihre Retention bedingen (wie Urämie), annähernd konstant sind. *Reiss* verwandte zu seinen Bestimmungen das Pulfrichsche Eintauchrefraktometer, das bei einer Fehlergrenze von $\pm$ 0,2% E. dem Interferometer

*) Die II. Mitt. dieser Untersuchungen erschien in der Zeitschr. f. Tuberkul. **41**, 5. Die III. und V. Mitt. werden demnächst in dieser Zeitschr. veröffentlicht.

**) Eine eingehende Beschreibung soll hier nicht gegeben werden, siehe Literaturverzeichnis 1—8.

an Genauigkeit unterlegen ist. Außerdem scheint uns letzteres noch weitere Vorzüge zu besitzen, wie den der bequemeren und vielseitigeren Handhabung. Wir haben seinen Wert in einer früheren Arbeit (s. oben) untersucht und lassen eine kurze Beschreibung folgen.

Beim Refraktometer wird der Grenzwinkel der totalen Refraktion als Ausdruck einer gesetzmäßigen Beziehung zum Brechungsvermögen der zu untersuchenden Substanz direkt gemessen und in Gestalt der Lichtschattengrenze auf der Skala des Apparates abgelesen. Das Flüssigkeitsferometer, das von *F. Löwe*[7, 8]) nach dem *Rayleigh*schen Prinzip gebaut ist, benutzt eine Differenzmethode, um geringste Konzentrationsänderungen im Vergleich mit einer Standardlösung zu messen. Dies geschieht folgendermaßen:

Aus einem Kollimator austretende parallele Lichtstrahlen werden beim Passieren zweier Spaltblenden gebeugt. 2 solcherweise entstandene Fraunhofersche Beugungsspektra rufen durch gegenseitige Auslöschung und Superposition Interferenzerscheinungen hervor. In dem weiteren Strahlengang werden nun 2 mit der zu untersuchenden und der Vergleichsflüssigkeit zu füllende Kammern, die zwecks besserer Temperaturregulierung in ein Temperierbad tauchen, eingeschaltet. Ist in beiden Kammern gleiche optische Dichte, d. h. besitzen beide in ihnen enthaltene Flüssigkeiten gleichen Brechungskoeffizienten, so verändert sich das Interferenzbild nicht und liegt über einem unbeweglichen gleichen Bilde, dem Nullsystem, das von ersterem nur durch einen dünnen schwarzen Strich getrennt ist und durch unterhalb des Bodens der Doppelkammer verlaufende Strahlen gebildet wird. Besteht jedoch eine Konzentrationsdifferenz, so ist in der Kammer stärkerer Konzentration die Weglänge proportional der Konzentration verlängert und das obere Interferenzbild aus dem Gesichtsfeld verschoben. Durch Drehung an einer Meßschraube, der Kompensatortrommel, welche sich auf eine planparallele Glasplatte, die Kompensatorplatte, überträgt und durch Änderung ihres Neigungswinkels die Weglänge des durchfallenden Strahles verändert, kann die Verschiebung des Interferenzbildes wieder ausgeglichen werden, so daß die dunklen Minima und hellen Maxima entsprechender Ordnung wieder koinzidieren. Der Grad der Drehung ist von einer in 3000 Teile geteilten Skala auf der Trommel in Zahlen abzulesen als Trommelteildifferenz (Tr. T.) oder Interferometerwert (I. W.), doch ist immer zu Beginn der Nullpunkt, der geringen Schwankungen unterliegen kann, durch Füllung beider Kammern mit der als Standardlösung benutzten Flüssigkeit (bei unseren Untersuchungen redestilliertem Wasser) festzustellen.

Die Firma Karl Zeiß, Jena, liefert zu ihren Interferometern Kammern von 0,5, 1, 2 und 4 cm Länge. Bei der üblichen, bisher technisch einwandfreien Art der Blutentnahme mit U-Capillaren gelangt man oft nur

zu so kleinen Mengen Serums, daß selbst die 0,5-cm-Kammer nicht gefüllt würde. Die exakte Herstellung von Verdünnungen aber wäre zu laufenden klinischen Untersuchungen zu zeitraubend. Selbst bei genügend großer Menge bieten manche Sera unverdünnt insofern noch Schwierigkeiten, als sie in größerer Schicht nicht genügend durchsichtig sind. Diese beiden Mängel umgeht man bei Anwendung der von *P. Hirsch* und *F. Löwe* angegebenen *Mikromethode*[6]). Die beiden Forscher verringerten die Schichtdicke der Flüssigkeitskammer auf 1 mm, indem sie den Füllraum einer 5-mm-Kammer zwecks besserer Reinigung zwar auf 5 mm beließen, sie jedoch durch Einfügung einer herausnehmbaren planparallelen Glasplatte von 4 mm in eine 1-mm-Kammer umformten. Diese nun gestattet, *kleinste Mengen unverdünnten Serums* (noch unter 0,1 ccm) *direkt gegen redestilliertes Wasser* sowohl bei hochgradiger Erhöhung, als auch Erniedrigung seiner Dichte vergleichend zu messen, was für klinische Bestimmungen weiter von Vorteil ist.

Da der Meßbereich umgekehrt proportional der Kammerlänge ist und die gefundenen Werte sich bei der 0,5-, 1-, 2-, 4-cm-Kammer wie 1 : 2 : 4 : 8 verhalten, so ist klar, daß die kleinste Kammer demnach den größten Meßbereich, aber auch die geringste Meßgenauigkeit besitzt, da diese der Kammerlänge direkt proportional ist. Die Fehlerbreite beträgt nach *Hirsch-Löwe* für die 1-mm-Kammer 0,0000125 (Tab. 1).

Tabelle 1.

Bezeichnung der Kammer	$D_n = \pm$	Entsprechend einem Meßbereich von:
1 mm-Kammer	0,0000125	1,33320—1,370700
5 mm-Kammer	0,0000025	1,33320—1,340100

Die Genauigkeit des Eintauchrefraktometers beträgt $D_n = \pm 0{,}000037$ bei Dispersions- und Differenzmessungen $\pm$ 0,00001—0,0002. Demnach ist die 1-mm-Kammer noch nahezu dreifach genauer.

Die angegebenen Zahlen entsprechen der Änderung des Brechungskoeffizienten bei Verschiebung um einen Trommelteil des Interferometers bzw. Skalenteil des Refraktometers, ermöglichen also allein noch keine Bewertung der Apparate, da noch die Möglichkeit kleiner Ablese- und Meßfehler besteht. *P. Hirsch*[5]) verwertet die farbigen Randsäume bei der Ablesung, *R. Marc* das Symptom des sich Auseinanderziehens falscher bunter Streifenränder beim Hin- und Herbewegen des Auges vor dem Okular[9]). Uns diente u. a. die Bestimmung mehrerer Streifenpaare manchmal zur Kontrolle der Ablesung. Die Interferenzstreifen entstehen bekanntlich dadurch, daß Strahlen mit entgegengesetzter Phase sich gegenseitig auslöschen, solche mit gleicher Phase sich superponieren, und so ein Wechsel von dunklen und hellen Linien entsteht, deren zentralste das Minimum bzw. Maximum 0. Ordnung ist, auf welches

dann in progressiv wachsenden Abständen die Minima bzw. Maxima 1., 2., 3. und weiterer Ordnung folgen. Das Interferenzbild ist nun allemal dasselbe, gleichgültig, welche Kammerlänge und Lösung verwandt wird, nur die Lage bzw. Ablenkung wird durch letztere beiden verändert. Die Bestimmung verschiedener Streifenpaare kann u. E., da die Minima und Maxima höherer Ordnung leichter unterscheidbar und von größerem Abstand sind, in einfachster Weise zwar nur zur nachträglichen Kontrolle der erfolgten Ablesung herangezogen werden, indem man das linke oder rechte Minimum 1. Ordnung des verschieblichen mit dem Minimum 0. Ordnung des fixen Interferenzbildes koinzidieren läßt, dann die 2. usf., auf diese Weise als zentralstes leicht das Minimum 0. Ordnung ermittelt. Die Größe eines solchen Streifenpaares wächst von 20 Tr. T. in Nullpunktnähe stetig bis auf 29—30 am Ende der Trommel, welche Werte mit Untersuchungen von *Langenstraß*[13]) gut übereinstimmen. Da *Langenstraß* mit dem von *Hirsch-Löwe* oben berechneten Apparate gearbeitet zu haben scheint, beträgt die von ihm gefundene Vermehrung des Streifenpaares von 19 bei 0 bis 26 bei 3000 Tr. T.-Ablesung 7 Tr. T., d. h. unter Zugrundelegung von 0,0000125 Brechungswert pro Tr. T. 0,0000875; wir fanden entsprechend eine Vermehrung von etwa 10 Tr. T. für die ganze Skala, was mit Einsetzung des für unser Interferometer gefundenen Wertes von 0,0000087 nahezu den gleichen Wert von 0,000087 ergibt.

Die Abstandsvermehrung der höheren Minima voneinander, die uns bei einer vorübergehenden Verdunklung des Vergleichsinterferenzbildes instand setzte, ohne dieses richtig abzulesen, möchten wir auf folgende Weise erklären:

In der schematischen Zeichnung (Abb. 1) sind B und B_1 als dicht nebeneinanderliegende Lichtpunkte der beiden zur Interferenz gelangenden Lichtbündel anzunehmen. Es ist davon abzusehen, daß die aus Übersichtlichkeitsgründen mitgezeichnete Kammer übertrieben klein, das eingezeichnete Interferenzbild, obzwar es in praxi durch Fernrohr abgelesen wird, doch unendlich viel größer gezeichnet ist, mit anderen Worten, von $B\,B_1$ viel weiter entfernt gedacht werden muß. Gesetzt, von den Punkten B und B_1 gingen kohärente Strahlen, d. h. Lichtwellen von gleicher Länge, Schwingungsweite, Schwingungsrichtung und Phase, welche Voraussetzung nur bei gleicher Füllung beider Kammern, also beim Nullpunkt, annähernd zutrifft, aus, so durchdringen sich die (in der Abbildung mit Nummern bezeichneten) Kugelwellen derart, daß sich die Einzelamplituden der Wellenzüge mit gleicher Phase, deren Abstand gleich λ oder ein gerades Vielfaches davon ist, und solche mit entgegengesetzter Phase, die um $\frac{\lambda}{2}, \frac{3\lambda}{2}, \frac{5\lambda}{2}$ usw. differieren, superponieren oder auslöschen. Da nun nach geometrischer Definition die

Hyperbel eine Kurve in der Ebene ist, deren sämtliche Punkte konstante Abstandsdifferenz von 2 Brennpunkten (in unserem Falle B und B_1) haben, so ist klar, daß alle Punkte, die von B und B_1 die Abstandsdifferenz λ oder $\frac{\lambda}{2}$ haben, auf Hyperbeln liegen, die entweder Punkte größter Helligkeit (gestrichelt) oder solche absoluter Dunkelheit (ausgezogen) verbinden. Der ganze Raum aber ist von einer Reihe von

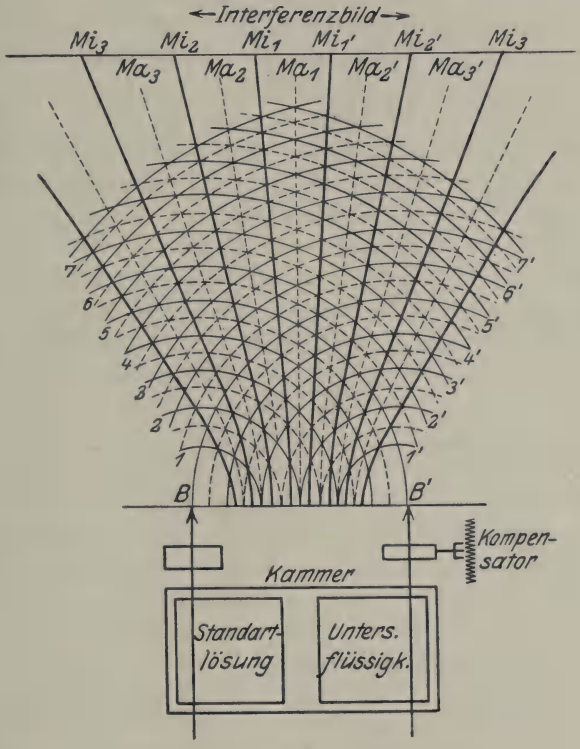


Abb. 1.

Rotationshyperboloiden*) durchzogen. Eine BB_1 parallele Ebene ergibt einen Wechsel heller und dunkler Streifen, die Minima (Mi) und Maxima (Ma) des Interferenzbildes. Es ist nun leicht zu ersehen, daß die entfernteren Minima und Maxima größeren Abstand haben, bei Verwendung gemischten Lichtes wird die Wirkung der Dispersion auch stärker. Dabei liegen die roten Randstrahlen medial, die blauen lateral.

*) Da diese Erscheinung durch eine Zylinderlinse betrachtet wird, die senkrecht zur Achse vergrößert, wird die Breite, nicht aber die Länge der Streifen verändert; gleichzeitig erlaubt diese Einrichtung eine Vermehrung der Lichtstärke.

Mit wachsender Ablesung neigt sich die Platte des Kompensators so, daß die Lichtstrahlen unter kleinerem Einfallswinkel auffallen und dabei 2 mal, sowohl beim Hin- als Rückweg, und weniger gebrochen werden; da aber die Platte planparallel ist, treten sie mit geringer Verschiebung wieder parallel zur Einfallsrichtung aus. Wahrscheinlich ist diese neben der Veränderung des Lichtes (Inkohärenz) bei Durchgang durch verschiedene Medien (Kammerflüssigkeit und Differenz des Glasweges) für die Vermehrung des Wertes des Streifenpaares von Bedeutung, insofern, als sich der Punkt B, bzw. das zur Interferenz gelangende Lichtbündel, in seiner Lage verändert. Die Übereinstimmung mit *Löwe* wäre dann so zu erklären, daß die brechende Kraft (Qualität) der Glasplatte und der Kompensationsmechanismus gleich sind, ihre Dicke aber verschieden ist, wie sich aus dem unterschiedlichen Zuwachs für einen Tr. T. ergibt, wenn nicht die Kammergröße differiert (s. Anm. S. 421). In Abb. 2 (S. 422) sei d die Dicke der Platte, l die Weglänge, d_1 und l_1 dieselben für eine dünnere Platte gleicher Brechung, dann gilt die Proportion $d : l = d_1 : l_1$, d. h. die Wegverminderung bei gleichem Drehungswinkel und gleicher optischer Wirkung des Glases entspricht dem Verhältnis der Dicke der Platten. Die Veränderung des Wertes der Streifenpaare, die demnach vom Verlauf der Eichkurve nahezu unabhängig ist, hat keinen entscheidenden Einfluß auf die Messung.

Nach unseren letzten Untersuchungen schien es fraglich, ob oberhalb von 1500 Tr. T. der lineare Verlauf einer Eichkurve, die zustande kommt, durch Eintragung des Brechungsexponenten oder Prozentgehaltes von in der Konzentration aufsteigenden, vergleichend mit Aqua redestillata gemessenen Salzlösungen in ein Koordinatensystem — Konzentration auf der Abszisse, Tr. T. auf der Ordinate — auch bei dem von uns verwandten Apparate mit bogenförmigem Anstieg weiter verläuft, wie *Langenstraß*[13]) zeigte. Mit anderen Worten: ob von 1500 ab mit der Höhe der Ablesung die Tr. Z. progressiv zunimmt, der Brechungswert eines Tr. T. dementsprechend sich verringert. Wir geben zur Erläuterung eine Tabelle aus der Arbeit von *Langenstraß* wieder, die die I. W. bestimmter NaCl-Verdünnungen zeigt, wie sie beim Gebrauche der 20-mm-Kammer und von destilliertem Wasser bei konstanter Temperatur gewonnen wurden, und fügen den errechneten Prozentgehalt hinzu unter der gemachten Voraussetzung, daß 1 g 1 ccm Wasser entspricht, da aus der Arbeit nicht hervorgeht, ob die Menge des Wassers volumetrisch oder quantitativ bestimmt wurde und ob der NaCl-Gehalt eingerechnet ist oder nicht, d. h. mithin unter Nichtberücksichtigung des Wärmekoeffizienten bzw. des wahren spezifischen Gewichtes von Wasser, außerdem zur besseren Übersucht das Verhältnis der Tr. Z. zur Konzentration, bezogen auf 1459*). Dabei ergibt sich gute Übereinstimmung

*) Bei diesem Wert hätte also die Krümmung der Kurve noch kaum Bedeutung.

zwischen 1553, 1738 und 2001 I. W. Bezüglich anderer Konzentrationen dagegen zeigten sich nicht allein von der Höhe der Konzentration und Ablesung abhängige Schwankungen, die wir zum Teil auf unvermeidliche kleinste Ungenauigkeiten bei der Herstellung der Lösung bzw. der Ablesung beziehen möchten. Die Auffassung *Langenstraß'* müßte außerdem zur Voraussetzung haben, daß Brechungsindex und Konzentration proportional sind, was für niedrige Konzentrationen zuzutreffen scheint, wenn die Krümmung allein auf einer Eigentümlichkeit des verwandten Instrumentes beruhen soll. Wie wir im folgenden zeigen werden, scheint dies im wesentlichen bei NaCl und KCl zuzutreffen unter der Bedingung, daß der Gehalt an Salz in % g in 100,0 ccm Wasser bzw. Lösung bestimmt wird. Die Dichte einer Salzlösung ist nämlich bei Konstanz von Druck und Temperatur, neben der Eigenart des Salzes selbst, durch die Auflösung äquimolarer Mengen oder eines entsprechenden Teilverhältnisses in einem gewissen Volumen der Lösungsflüssigkeit wesentlich bestimmt. Bei Beachtung dieses Verhältnisses verändern sich die obigen Zahlen für den Prozentgehalt, falls das Kochsalzgewicht nicht, wie angenommen, einbezogen gedacht ist, allerdings nur wenig, bei stärkerer Konzentration aber progressiv stärkeren Ausschlag gebend.

Tabelle 2.

NaCl-Verd.	Prozentgehalt	Verhältnis der Konzentration	I. W.	Verhältnis der I. W. (1459 = 16)	Differenz von I. W. u. NaCl-Konzentration
1 : 3200	0,031	1	108	1,18	+ 0,18
1 : 1600	0,062	2	190	2,08	+ 0,08
1 : 800	0,125	4	370	4,06	+ 0,06
1 : 400	0,25	8	724	7,94	— 0,06
1 : 200	0,50	16	1459	16,00	— 0,0
1 : 190	0,53	16,8	1553	17,03	+ 0,23
1 : 180	0,56	17,8	1635	17,93	+ 0,13
1 : 170	0,59	18,8	1738	19,06	+ 0,26
1 : 160	0,62	20	1868	20,49	+ 0,49
1 : 150	0,67	21,7	2101	21,94	+ 0,27
1 : 140	0,71	22,9	2164	23,72	+ 1,05
1 : 130	0,77	24,6	2330	25,50	+ 0,98
1 : 120	0,83	26,7	2589	28,39	+ 1,72
1 : 110	0,91	29	2826	30,99	+ 1,99
1 : 100	1,0	32	Nicht ausmeßbar		

Diesen Erörterungen werden wir später noch einmal begegnen. Die von *Langenstraß* beschriebene Erscheinung soll nach *Löwe* in der Konstruktion des Kompensators ihren Grund haben, die oberhalb 1500 bei gleichmäßiger Drehung der Trommel doch eine progressive Abnahme des Glasweges der Kompensatorplatte hervorruft. Hierzu teilt

Löwe in der Arbeit von *Langenstraß* folgendes mit: „Die optische Wirkung der Drehung der Kompensatorplatte mit Hilfe der Meßschraube wird durch das Zusammenwirken zweier geometrischer Vorgänge bestimmt: 1. durch das Gesetz, nach dem die Schraube durch ihre lineare Verschiebung als Tangentenschraube die Kompensatorplatte dreht, und 2. durch den Zusammenhang zwischen der Drehung der Platte und der Zunahme der optischen Weglänge des Strahles in der Platte, des sog. Glasweges.

Die Meßschraube ist absichtlich so gelagert, daß für den Bereich der ersten 1500 Trommelteile so gut wie nur möglich gleichen Trommelteilen gleiche Drehwinkel der Platte zugeordnet sind. In diesem Bereich nimmt der Drehwinkel der Platte für 100 Trommelteile von seinem Anfangswerte bei der ersten Umdrehung der Schraube bis zu dem Endwerte bei der fünfzehnten Umdrehung der Schraube fast ganz gleichförmig ab. Von da ab erfolgt die Abnahme rascher.

Die Neigung der Kompensatorplatte gegen die Fernrohrachse ist so gewählt, daß gleichen Drehungen der Platte eine möglichst gleichförmige Zunahme des Glasweges entspricht. Durch das Zusammendrücken beider Vorgänge gestaltet sich die Kurve, die den Zusammenhang zwischen dem Interferometerwerte und der Zunahme des Brechungsindex darstellt, für den Anfang, d. h. etwa bis zu 1500 Trommelteilen, zu einer Geraden, an die sich dann die schwach gekrümmte Kurve anschließt."

Um diesem Tatbestand, der Krümmung der Eichkurve, Rechnung zu tragen, schlägt *Langenstraß* vor, sich mit den Messungen möglichst unter 1500 zu halten, oberhalb 1500 durch Anlegung einer „Ausgleichstabelle für den nicht linearen Verlauf der Eichkurve" eine Korrektion zu treffen. Die besagte Eigentümlichkeit hat sich bei dem von uns verwandten Apparat nicht in gleicher Weise herausgestellt, wobei bemerkt sei, daß bisher die einzelnen Interferometer nicht einheitlich justiert waren, was in Zukunft vom Hersteller (Zeiß, Jena) beabsichtigt ist, so daß damit die einzelnen mitgeteilten Ergebnisse zahlenmäßig übereinstimmen würden. Betont sei, daß das von uns verwandte Instrument eine Meßbreite besitzt, die etwa $^1/_4$ geringer ist, als bei dem von *Hirsch* und *Löwe* verwandten Interferometer, mit dem auch *Langenstraß* gearbeitet zu haben scheint. Bei linearem Verlauf würde sich die Anlegung einer Eichkurve, die, für jede Kammer getrennt, jedoch nur einmal und für jeden späteren Gebrauch gültig zu erfolgen hat, erleichtern.

Zur Ermittlung des Kurvenverlaufs diente eine größere Anzahl Messungen von KCl- und NaCl-Lösungen (Salz von C. F. Kahlbaum) mit der 1-mm-Kammer, wobei sich keine Unterschiede gegenüber den nämlichen, aber besonders garantierten Salzen zeigten. Als Standardlösung wurde stets doppeltdestilliertes Wasser verwandt. Eine Reihe

von Urlösungen wurden bei konstanter Temperatur und nahezu gleichem Druck mittels geeichten Literkolben nach dem für die Maßanalyse gebräuchlichen Verfahren der Herstellung von Normallösungen, d. h. „volumetrisch", hergestellt. Nur so gelangten wir hinsichtlich der I. W. und Konzentration zu fast genau proportionalen Werten. Die „gravimetrische"*) Methode aber zeigt mit wachsender Konzentration ansteigende Zunahme der I. W., die nicht auf die Verlaufskurve des Interferometers bezogen werden darf. Da nämlich das spezifische Gewicht von KCl (1,98) und NaCl (2,17) größer als das von Wasser ist, das Volumen entsprechend kleiner, so wird das Gesamtvolumen der *abgewogenen* Lösungsmenge mit wachsender Konzentration kleiner sein. Dies wird bei volumetrischer Methode (% g in 100 ccm) vermieden, ebenso der bei der Lösung entstehenden Dilatation bzw. Kontraktion Rechnung getragen, derart, daß jede Lösung in der Raumeinheit die dem Prozentgehalt adäquate Salzmenge enthält, was einmal eine leichte Berechnung ermöglicht und ferner der gesetzmäßigen Beziehung zur Molekularrefraktion $\left(M = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{1}{d} = \text{const.}\right)$ Rechnung trägt.

Von einigen Lösungen wurde das spezifische Gewicht, da die spezifischen Gewichtstabellen leider nur das gravimetrische Prinzip (% g in 100 g) benutzen, mittels Wage und aräometrisch (bis 0.001 Sk. T. genau) ermittelt, wobei sich Übereinstimmung zeigte, wie folgende Beispiele zeigen:

Nr.	KCl-Lösung % in 100 ccm	Menge ccm	I. W.	Spezifisches Gewicht durch Wägung ermittelt	Spezifisches Gewicht aräometrisch ermittelt
1	20	200	2803,5	1,1200	
2	20	400	2803	1,1191	
3	10	400	1392	1,0614	1,060
4	21,5	400	3020	1,1264	1,126

Außerdem wurden als Beispiel einer großen Zahl von Messungen die aus Lösung 4 hergestellten Verdünnungen, bei denen sowohl I. W., als auch Brechungsindex mittels Abbéschem Refraktometer bestimmt wurde (Tab. 3), aufgeführt. Letztere zeigen Schwankungen, besonders deswegen, weil die Temperaturregulierung sich leider nicht ermöglichen ließ (aus technischen Gründen) und bei dieser Apparatur bereits die 4. Dezimale geschätzt wird.

In Spalte 3 (Tab. 3) sind die Werte, die bei Annahme von Proportionalität von Konzentration und Dichte und linearem Verlauf der Eichkurve, d. h. bei gleichmäßigem Brechungszuwachs für je einen Trommelteil innerhalb der ganzen Skala berechnet wurden, dem mit ihnen fast übereinstimmenden ermittelten Werte beigefügt.

*) Die Termini „gewichts-" und „maßanalytisch", sowie „quantitativ" werden, um Verwechslungen zu vermeiden, hier nicht gebraucht.

Tabelle 3.

Interferometer Nr. 17 403. 1 mm-Kammer Nr. 389, Tp. 17,5° C.

% KCl in 100 ccm	Hergestellt aus KCl 21,5 %	aq. dest. = 0,1 ccm	I. W.	Berechnet bei lin. Verlauf	Diff.	D_n = (Refraktom. v. Abbé)
21,5			3020	3020	0	1,3 6050
21	21,0	0,5	2973	2950	+ 23	6005
20,5	20,5	1,0	2886	2880	+ 6	5940
20	20,0	1,5	2816	2810	+ 6	5890
19,5	19,5	2,0	2752	2739	+ 13	5831
19	19,0	2,5	2679,5	2669	— 10	5765
18,5	18,5	3,0	2592	2599	+ 7	5710
18	18,0	3,5	2504,5	2529	— 24,5	5670
17,5	17,5	4,0	2465	2458	— 7	5600
17	17,0	4,5	2384	2388	— 4	5540
16,5	16,5	5,0	2316	2318	— 2	5480
16	16,0	5,5	2247	2248	— 1	5410
15,5	15,5	6,0	2178,5	2177	+ 1,5	5370
15	15,0	6,5	2108	2107	+ 1	5315
14,5	14,5	7,0	2031	2037	+ 6	5225
14	14,0	7,5	1966	1967	+ 1	5190
13,5	13,5	8,0	1889	1896	— 7	5130
13	13,0	8,5	1819	1826	— 7	5060
12,5	12,5	9,0	1759	1756	+ 3	5000
12	12,0	9,5	1683	1686	— 3	4960
11,5	11,5	10,0	1616,5	1615	+ 1,5	4895
11	11,0	10,5	1527	1545	— 18	4815
10,75	10,75	10,75	1513,5	1510	+ 3,5	4805
10,5	10,5	11,0	1458	1475	— 18	4775
10	10,0	11,5	1396,5	1405	— 8,5	4725
9,5	9,5	12,0	1330	1334	— 4	4605
9	9,0	12,5	1262	1264	— 2	4595
8,5	8,5	13,0	1142	1194	— 22	4535
8	8,0	13,5	1108	1124	— 16	4485
7,5	7,5	14,0	1047	1053	— 6	4410
7	7,0	14,5	978	983	— 5	4330
6,5	6,5	15,0	908	913	— 8	4275
6	6,0	15,5	827,5	843	— 15,5	4210
5,5	5,5	16,0	754,5	772	— 17,5	4155
5	5,0	16,5	698	702	— 4	4075
4,5	4,5	17,0	617	632	— 15	4020
4	4,0	17,5	569	562	+ 7	3970
3,5	3,5	18,0	512	491	+ 21	3915
3	3,0	18,5	433	421	+ 12	3840
2,5	2,5	19,0	352	351	+ 1	3740
2	2,0	19,5	298	281	+ 17	3700
1,5	1,5	20,0	213,5	210	+ 3,5	3630
1	1,0	20,5	153	140	+ 13	3570
0,5	0,5	21,0	68,5	70	— 1,5	3490
0						3400

Interferometrische und refraktometrische Parallelmessungen (unter Verwendung des Refraktometers von Pulfrich, Konstruktion 1895) ergaben kein wesentlich besseres Resultat.

Physikalisch genaueste Messung hätte bei Herstellung des destillierten Wassers zum Zwecke der Entfernung etwaig gelöster fremder Bestandteile mehrfaches Ausgefrieren und wegen der Löslichkeit des Natronglases Überdestillieren in Platingefäße, ferner Bestimmung der Leitfähigkeit erfordert. Die verwandten Glaskolben wären vor dem Gebrauch neu zu eichen, so daß bei richtiger Justierung das Produkt $d_1 \cdot v_1 = d \cdot v = l$ sich ergäbe, wobei d_1 die Dichte, v_1 das Volumen bei 15°, d und v die nämlichen bei 4° C sind. Bei 15° und 760 mm Druck ist die Dichte des luftfreien Wassers = 0,999132, sein Volumen = 1,000868. Umgekehrt kann der Inhalt eines Glasgefäßes vom abgewogenen Wasserinhalt P g bei $t°$ und 760 mm Hg nach der Formel $V = P \cdot R = R \cdot \frac{p}{d}$ für eine Temperatur von $t_1{}^0$ in Kubikzentimetern nach der Formel

$$V_1 = P \cdot R_1 = P \cdot \frac{p}{d} \cdot (1 + \gamma) \cdot t_1 - t$$

berechnet werden, wobei $p = 1$ g H_2O reduziert auf den leeren Raum bei Verwendung von Messinggewichten, d = Dichte des Wassers bei $t°$, $\gamma = 0{,}000025$ (Mittelwert aus verschiedenen Glasarten) = kubischer Ausdehnungskoeffizient des Glases.

Die Reduktion der Wägung auf den luftleeren Raum durch Addition des Auftriebes der gewogenen Menge gibt nur geringe Differenzen. Es ist nämlich bei 45° geographischer Breite, Meeresniveau, 0° Temperatur und 760 mm Hg-Druck das Gewicht bzw. die Dichte von 1 ccm Luft = 0,0012928, die sich entsprechend dem kubischen Ausdehnungskoeffizienten $(1 + \gamma \cdot t)$ bei $t°$ Temperatur, Barometerstand b und absoluter Luftfeuchtigkeit e ändert nach der Formel

$$\delta = \frac{0{,}001293}{1 + 0{,}0367 \cdot t} \cdot \frac{b - 3/8\, e}{760}.$$

Praktisch genügt der Wert von 0,0012, bei dessen Anwendung sich der Auftrieb der gewogenen Substanz aus seiner Differenz gegenüber dem verwandten Messinggewichte ergibt nach der Gleichung

$$R = 1 + \left[0{,}0012 \cdot \left(\frac{1}{s} - \frac{1}{s'}\right)\right],$$

worin s das spezifische Gewicht der Substanz, s' das der Gewichte (= 8,4), bezogen auf das scheinbare Gewicht $p = 1$ ist.

Die Berechnung in Gramm setzt die Masseneinheit g, die überall auf der Erde gleiche Werte hat, voraus.

Exakte Messungen hätten weiter zur Voraussetzung die Benutzung monochromatischen Lichtes von bestimmter Wellenlänge, gleichmäßigen Druck und Temperatur, durch welche der Brechungsquotient beeinflußt wird. Gerade der Einfluß der Temperatur bedingt einen wesentlichen Ausschlag, der einen stärkeren Einfluß hat als beispielsweise das spezifische Gewicht. Ferner bedingt der Verdunstungsfaktor Schwankungen, die abhängig sind sowohl vom prozentualen Verdunstungsbetrag — verschieden je nach Verdunsten der Oberfläche (Kammergröße) und Konzentration der untersuchten Lösung, Luftfeuchtigkeit, Luftbewegung und Außentemperatur — als auch von der Wasserdifferenz[18]), d. h. dem Unterschied im H_2O-Gehalt auf beiden Kammerseiten.

Zum Zwecke von Blutuntersuchungen, bei welchen der Genauigkeit bereits durch das angewandte Verfahren Grenzen gezogen sind, können diese Faktoren bei Anlegung der Eichkurve teilweise unberücksichtigt bleiben.

Die nächste Schwierigkeit bestand in der Bestimmung des den einzelnen Trommelteilen zugehörigen Brechungsindexes. In den Wagnerschen Tabellen zum Eintauchrefraktometer[19]) war D_n für KCl-Konzentrationen von 0—27,89% in 100 ccm entsprechend 15,0—106,0 Skalenteilen (Sk. T.) auffindbar, bei einer Fehlergrenze von $\pm$ 0,03% für 0,1 Sk. T. Ihre Verwendung ist, da eine Normierung eines Apparates mit einem weniger präzisen Instrumente, vor allem aber unter Zugrundelegung der mit ihm gefundenen Werte, nicht statthaft ist, nur unter der Erwägung geschehen, als es mit dem Interferometer, das ein Nullsystem darstellt, nicht leicht möglich ist, den Brechungsexponenten zu ermitteln, im Gegensatz zur Refraktometrie, mit welcher aus der Ablenkung des Grenzstrahles der totalen Reflexion durch die zu prüfende Substanz nach der Formel $\frac{\sin \alpha}{\sin \beta} = n$, in der $\sin \beta = 90° = 1$, der absolute bzw. relative Brechungsexponent ermittelt werden kann.

Wir hatten im Vorausgehenden gesehen, daß der Wert eines Streifenpaares 20—30 Tr. T. beträgt, was einer Veränderung der Weglänge auf der Kompensatorseite um 1 λ entspricht. Bei Zugrundelegung monochromatischen Lichtes von mittlerer Wellenlänge (Hg-Licht = 546 $\mu\mu$) und 1-mm-Kammer, die zweimal vom Licht durchsetzt wird, läßt sich bei Füllung beider Kammern mit Wasser und Annahme des Brechungsverhältnisses von Luft zu Wasser gleich 4 : 3 (= 1,3332 bei 17,5°) der Brechungswert von 20 Tr. T. (Nullpunktnähe) und weiterhin von 1 Tr. T. berechnen, da die Veränderung der Weglänge um 1 λ auch als Erhöhung der Konzentration aufgefaßt werden kann.

Es ist: $\lambda : \lambda_1 = n_1 : n = 4 : 3$.

Hieraus folgt für 1 Tr. T.:

$$D_n \text{ (1 Tr. T.)} = \frac{3 \cdot 546}{4 \cdot 20 \cdot 2 \cdot 1^6} = 1{,}024 \cdot 1^{-5},$$

welcher Wert (0,00001024) mit dem von uns bei Verwendung von gemischtem Licht einer Osramlampe empirisch gefundenen (0,0000089) nur ungefähr übereinstimmt*). Mit wachsender Höhe der Ablesung ändert sich in der Formel λ_1 und auch n_1; das Produkt aus beiden ist aber, von Fällen anormaler Refraktion abgesehen, konstant. Aus der Bekanntschaft einer Konzentration und ihres zugehörigen Berechnungsquotienten ist demnach der I. W. berechenbar, jedoch erscheint uns diese theoretische Bestimmung weniger zuverlässig als die eingeschlagene empirische Methode.

Bei Betrachtung der *Wagner*schen Tabellen machten wir die Feststellung, daß mit zunehmender Konzentration die Zunahme der Sk. T. zurückbleibt, wobei man vorerst an eine Eigentümlichkeit der Justierung bzw. der Winkelablesung des Refraktometers denken konnte. Die Differenz für 1% KCl beträgt von 0—1% 3,5 Sk. T., von 20—21% aber nur noch 3,17 Sk. T. Nach auf Grund der den Tabellen beigefügten Umrechnungstafeln erfolgter Bestimmung des Brechungsindexes ergab sich aber, daß dieser in noch höherem Grade einen verlangsamten Anstieg mit steigender Konzentration aufweist, wobei als entsprechende Werte für 1% KCl 0,0001355 und 0,0001139 ermittelt werden. Letzteres ergibt sich leicht, da in der *Snelliusschen* Formel $n = \frac{\sin \alpha}{\sin \beta}$ die Sinus nicht proportional dem Winkel zunehmen (Abb. 3). Dasselbe gilt für totale Reflexion, wobei der Brechungswinkel beim Übergang vom dichteren zum dünneren Medium $= 90°$ und $\sin \beta = 1$ ist. Für streifende Incidenz beim Pulfrichschen Refraktometer (Neukonstruktion 1895) gilt $n = \sqrt{N^2 - \sin^2 \varepsilon}$, wobei N und n Brechungsindices des Prismenglases und der gemessenen Lösung, ε der Ablenkungswinkel des Lichtes, der auf der Skala abgelesen wird. Die Kurve für n wird hierin durch Veränderung des Winkels ε determiniert, dem wiederum der Sinus nicht parallel geht. Trotzdem ist es, vom Brechungswinkel und Brechungsquotienten gänzlich abgesehen, möglich, daß die optische Weglänge proportional dem Prozentgehalt der verwandten Salzlösung vermehrt ist. Sollte diese Gesetzmäßigkeit bestehen und im Interferometerwerte ihren Ausdruck finden, so müßte notwendig die Kompensation gleichmäßige und entsprechende Verminderung der Weglänge

*) Nach Herausnahme der Glasplatte der Mikrokammer und ihrer Benutzung als 5-mm-Kammer zeigte sich für dieselbe Flüssigkeit ein Verhältnis der T.W. von etwa 1 : 4,5. Auch gegenüber der 10- und 20-mm-Kammer ergaben sich entsprechend zu hohe Werte der 1-mm-Kammer, so daß ihr Durchmesser größer als 1 mm sein wird. Bei entsprechender Reduktion beliefe sich mithin der Wert von 1 Tr. T. auf 0.0000092. Vielleicht wird so auch die Verkleinerung des Meßbereiches gegenüber dem erwähnten Apparat von *Hirsch-Löwe* erklärlich. Bei einer späteren Nachlieferung einer Mikrokammer wurde das Vorhandensein dieser Unterschiede bestätigt. Diese hatte einen Durchmesser von *1,16* mm.

ergeben. Nach der bereits oben mitgeteilten Erklärung *Löwes* war dies fraglich, und wurde genauer untersucht.

Abb. 2 soll die Kompensatorplatte darstellen, die von einem horizontal verlaufenden Lichtstrahle getroffen wird. Unter der Voraussetzung gleicher Dichte der Platte und des umgebenden Medium ginge der Strahl ungebrochen durch M, den Drehpunkt der Platte. Legt man durch M den kleinen Durchmesser, so ist, falls d = Dicke der Platte, d' = Weglänge der Platte in Nullstellung, l = Weglänge des durchgehenden Strahles in der Platte, x = Veränderung der optischen Weglänge der Platte:

$$\cos\alpha = \frac{d}{2} : \frac{1}{2}\,, \text{ oder } 1 = \frac{d}{\cos\alpha}\,, \text{ folglich } x = \left(\frac{d}{\cos\alpha} - d'\right) \cdot 2\,.$$

Der Strahl erfährt aber beim Eintritt von Luft in Glas eine Brechung, um parallel der Einfallsrichtung mit Verschiebung wieder auszutreten. Dieser Vorgang findet sowohl beim Hin- wie auch Rückweg von der Blende statt. Da der Lichtstrahl nur nahezu senkrecht auf diese auftritt, summieren sich die nicht völlig gleichen beiden Vorgänge. Bei Berücksichtigung der Brechung ist, wenn der Brechungswinkel des Glases = β, der Brechungsquotient = n,

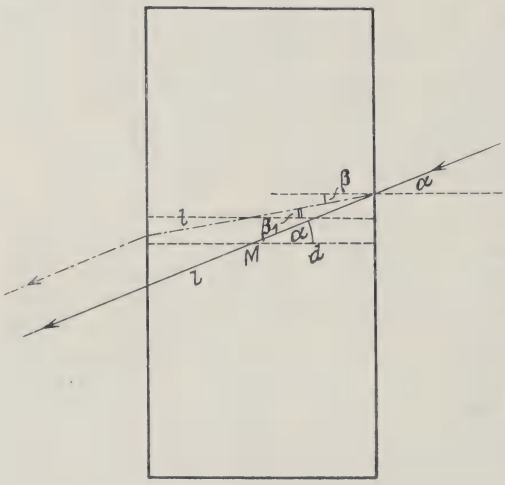


Abb. 2.

$$\frac{\sin\alpha}{\sin\beta} = n\,.$$

Hieraus folgt wie oben $1 = \dfrac{d}{\cos\beta}$, oder

$$1 = \frac{d}{\sqrt{1 - \sin\beta}}\,, \qquad 1 = \frac{d}{\sqrt{1 - \dfrac{\sin^2\alpha}{n^2}}}\,, \tag{1}$$

worin α wieder Neigungswinkel der Kompensatorplatte ist.

Da die Verlängerung der Weglänge x sich nunmehr aus 2 nahezu gleichen Komponenten $l - d$ und $l_1 - d$ zusammensetzt, so ergibt sich für x:

$$x = (l - d) + (l_1 - d_1);$$

oder

$$x = \frac{d}{\sqrt{1 - \dfrac{\sin^2\alpha}{n^2}}} - d' + \frac{d}{\sqrt{1_1 - \dfrac{\sin^2\alpha'}{n^2}}} - d'\,. \tag{2}$$

Da l und l_1, sowie α und α' nahezu übereinstimmen, kann man den Unterschied vernachlässigen, die Gleichung für x lautet dann abgekürzt:

$$x = 2 \cdot \frac{d}{\sqrt{1 - \frac{\sin^2\alpha}{n^2}}} - d \,. \tag{3}$$

Aus der Formel für x wie auch aus Abb. 2 ist gleich ersichtlich, daß die Ungleichmäßigkeit der Wegzunahme durch den Brechungsexponenten der Kompensatorplatte wesentlich korrigiert wird. Je größer n wird und je kleiner der Winkel α, um so geringer wird die Disproportionalität zwischen der Veränderung des Neigungswinkels α der Platte und seiner zugehörigen Sinusfunktion, sie ist aber innerhalb der erforderlichen Exkursion der Platte sehr klein. Vielleicht dürfte sich Crownglas als besonders brauchbar erweisen, das bei starkem Brechungsvermögen nur geringe Dispersion hat*).

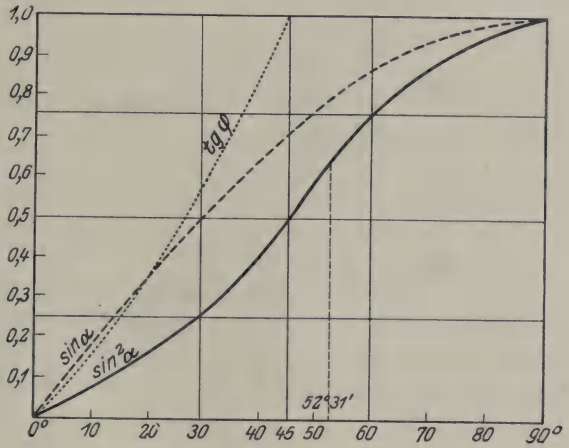


Abb. 3.

Weiterhin ergibt sich für $\sin^2\alpha$ — wie auch die kurvenmäßige Darstellung in Abb. 3 erkennen läßt —, welches die einzige Variante in Gleichung 3 bildet, daß die Nullstellung der Platte bei etwa 45° Neigung am günstigsten ist, weil dort die Zunahme noch fast gleichmäßig geschieht. Die die optische Wegänderung vermittelnde Drehung der Platte geschieht durch die als Tangentenschraube wirkende Mikrometerschraube der Kompensatortrommel.

Auf eine Anfrage bei *Zeiss* teilte uns Herr Dr. *Löwe* freundlicherweise die zur Berechnung erforderlichen Maße wie folgt mit: „In der Nullwage schließen die Flächen der Kompensatorplatte mit der optischen Achse des Fernrohrs einen Winkel von ca. 45° ein. Die Platte wird gedreht mit Hilfe eines Hebelarmes von 110 mm Länge durch eine Mikrometerschraube von 0,5 mm Steigung." Die Kompensatorplatte besteht nach einer weiteren Mitteilung *Löwes* bei einer Dicke von 1 mm, in der Tat, wie wir bereits theoretisch folgerten, aus Crownglas von der Dichte $n = 1{,}51$.

*) Da die Kompensatorplatte planparallel ist, findet allerdings keine Farbenzerstreuung statt.

Die Änderung des Winkels α geschieht, um den Betrag des Tangentenwinkels φ, innerhalb eines rechtwinkligen Dreiecks, dessen eine Kathete gleich dem Hebelarm, während die andere variable Kathete durch den Grad der Drehung der Mikrometerschraube, wie Abb. 4 schematisch andeutet, bestimmt wird. Daraus ergibt sich ein bei der Kleinheit der Drehung (Maximum 7° 45′, 55″) allerdings ganz geringes progressives Zunehmen der Winkelbewegung, die in Nullnähe am geringsten ist. In Tab. 4 ist die Berechnung für verschiedene I. W. im Abstand von 500 Tr. T. durchgeführt; man erkennt außer dem Rechenfehler bei Anwendung von fünfstelligen Mantissen dekadischer Logarithmen ganz geringe Abweichungen vom linearen Verlauf. Günstiger würde sich die Kurve gestalten, wenn die Kompensatorplatte so gelagert wäre, daß ihre

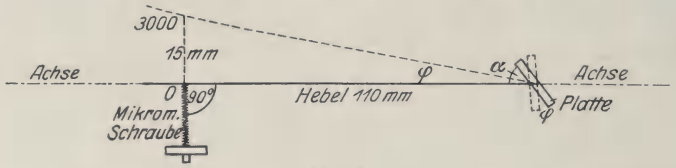


Abb. 4.

Neigung gegen die Achse bei 3000 Tr. T. etwa 45° betrüge, weil sich dann das raschere Anwachsen des Winkels mit der verlangsamteren Zunahme des Glasweges (Gleichung 3) paralysieren würde. Möglicherweise ist hierdurch die vielfach festgestellte, nahezu völlige Geradlinigkeit der Eichkurve erklärt, da die Platte nach *Langenstraß* ja nur ungefähr 45° Neigung besitzt.

Tabelle 4.

Bei Tr. T.	Neigung der Platte $\alpha = 90° - \beta$*)	Abnahme pro 500 Tr. T.	$\sin^2 \alpha =$	Abnahme pro 500 Tr. T.	Opt. Weglänge in der Platte in mm $1 = 2\left(\frac{1}{\sqrt{1 - \frac{\sin^2\alpha}{n^2}}}\right)$	Linea berechn aus 6
1	2	3	4	5	6	7
0	45°		0,5		2,26 344	2,26 3
500	43° 41 Min. 54 Sek.	1° 18 Min. 6 Sek.	0,477 282	0,022 718	2,24 922	2,24 9
1000	42° 23 Min. 51 Sek.	1° 18 Min. 3 Sek.	0,454 634	0,022 638	2,23 470	2,23 6
1500	41° 5 Min. 58 Sek.	1° 17 Min. 51 Sek.	0,432 132	0,022 502	2,22 159	2,22 2
2000	39° 48 Min. 20 Sek.	1° 17 Min. 38 Sek.	0,499 833	0,022 299	2,20 878	2,20 9
2500	38° 31 Min. 1 Sek.	1° 17 Min. 19 Sek.	0,387 814	0,021 919	2,19 598	2,19 5
3000	37° 14 Min. 6 Sek.	1° 16 Min. 59 Sek.	0,366 128	0,021 686	2,18 294	2,18 2
	Gesamtänderung der Weglänge von 0—3000 Tr. T.: mm				0,08 050	μ 80,5

*) β = Winkel, den die Fläche der Platte mit der optischen Achse bildet.

Die gesamte optische Wegveränderung von 0—3000 beträgt nach unserer Berechnung 80,5 μ, zu welchem Resultat man angenähert auch durch folgende einfache Überlegung kommt: Die Verschiebung um ein Streifenpaar = 20 Tr. T. ist gleich der Veränderung um eine Wellenlänge λ, bei Hg-Licht, welches wohl hinsichtlich der Wellenlänge dem Licht der benutzten Osramlampe nahekommt, 546 $\mu\mu$. Die ganze Skala läßt sich als in 150 solcher Streifenpaare aufgeteilt denken. Die Veränderung des Wertes eines Streifenpaares mit der Höhe der Ablesung kann nach der gegebenen Erklärung als ein Dispersionsphänomen, für den Fall unserer Berechnung fiktiv als gegenseitiges Überlagern aufeinanderfolgender Streifenpaare angesehen werden (vgl. S. 420 über die Berechnung von 1 Tr. T.). Es ergibt sich so eine Wegzunahme von 150 mal 546 $\mu\mu$ = 81,9 μ.

Auf Grund des linearen Verlaufes*) gestaltet sich nun die Anlegung der Eichkurve für den Brechungsindex sehr einfach durch lineare Interpolation und rechnerisch nach einer Gleichung ersten Grades. Mehrere KCl-Lösungen (1—20%), die einmal interferometrisch, dann auch mit dem Pulfrichschen Eintauchrefraktometer bestimmt wurden, was um so zweckmäßiger war, als die meisten refraktrometrischen Bestimmungen des Serums mit diesem stattfinden, dienten zur Auffindung von Fixpunkten, indem die aus den Sk. T. vermittels einer Umrechnungstabelle ermittelten Brechungsindices für die zugehörigen Interferometerwerte eingesetzt wurden. Auch die Benutzung der *Wagner*schen Tabellen kann empfohlen werden. Am Schluß der Arbeit fügen wir einen Ausschnitt der Umrechnungstabelle zur 1-mm-Kammer des Interferometers bei. Der Eiweißprozentgehalt wird darin nach Reißscher Methode ermittelt.

Nachdem wir schon vorher gefunden hatten, daß sich Mischungen von NaCl- und KCl-Lösungen, also ziemlich stark dissoziierte Salze, die keine Reaktion miteinander eingehen, hinsichtlich ihres I. W. additiv verhalten, und daß die gefundenen Werte mit den nach der Formel $N = \frac{v \cdot n + v_1 \cdot n_1}{v + v_1}$, worin v und v_1 die Volumina, n und n_1 die Interferometerwerte der gemischten Lösungen sind, übereinstimmen — es soll auf die verschiedenen Mischungsformen nicht eingegangen werden, um so mehr, als wir einer späteren Arbeit einen Bericht über die Mischung verschiedener Eiweißlösungen vorbehalten —, stellten wir, was hier allein von Bedeutung ist, fest, daß durch Wasser, physiologische Kochsalzlösung, Ringer- und Normusallösung hergestellte Verdünnungen

*) Diese Feststellung besaß auch für weitere demnächst fertiggestellte interferometrische Arbeiten (Blutkörperchenvolum- und Gesamtblutbestimmung) Bedeutung und wurde darum eingehend erörtert. Sie ist für sämtliche Kammergrößen in gleicher Weise gültig und unabhängig vom Meßbereich.

Tabelle 5. *Eichtabelle zum Interferometer* Nr. 17 403, 1-mm-Kammer Nr. 389. Zugleich Tabelle zur direkten Umrechnung der Interferometerwerte bei 17,5° des Temperierbades und destilliertem Wasser als Standardflüssigkeit in Brechungsindices und Eiweißprozente des Blutserums.

(Auszug)

Blutserum: I. W.	Entspr.Sk.T. d. Pulfrich. Eint.-Refr.	$n_D = 1{,}3$	Eiweiß in % nach *Reiß* aus D_n a	Eiweiß in % nach *Reiß* aus I. W. b
0	15,0	1,3 3320	—	—
1000	39,22	4245	3,765	3,62
1100	41,56	4334	4,285	4,14
1200	43,90	4422	4,790	4,67
1300	46,22	4509	5,290	5,19
1400	48,54	4595	5,800	5,71
1500	50,85	4681	6,310	6,24
1600	53,16	4767	6,805	6,76
1700	55,46	4853	7,305	7,28
10	55,69	4862	7,355	7,83
20	55,92	4870	7,405	7,39
30	56,15	4878	7,450	7,44
40	56,38	4887	7,500	7,49
50	56,62	4895	7,550	7,55
60	56,85	4904	7,600	7,60
70	57,08	4913	7,645	7,65
80	57,31	4921	7,695	7,70
90	57,54	4930	7,745	7,76
1800	57,77	4938	7,795	7,81
10	58,00	4947	7,845	7,86
20	58,23	4955	7,895	7,91
30	58,46	4964	7,945	7,97
40	58,69	4972	7,995	8,02
50	58,93	4981	8,045	8,07
60	59,16	4989	8,095	8.12
70	59,39	4997	8,145	8,17
80	59,62	5006	8,195	8,23
90	59,85	5014	8,245	8,28
1900	60,08	5023	8,295	8,33
2000	62,38	5108	8,785	8,85
2100	64,66	5193	9,285	9,38
2200	66,94	5278	9,775	9,90
2300	69,22	5361	10,255	10,42
2400	74,50	5443	10,730	10,25

n_D für dest. Wasser ... 1,33320 = 0 Tr.T.
n_D für Nichteiweißkörp. 0,00277 = 309 Tr.T.
n_D für 1% Eiweiß ..... 0,00172 = 191 Tr.T.

a b

0,0
$\Delta n_D = 0008$

T. T.	n_D
1	0,8
2	1,6
3	2,4
4	3,2
5	4,0
6	4,8
7	5,6
8	6,4
9	7,2

Δ% Eiweiß 0,045

T. T.	% Eiweiß
1	0,005
2	0,009
3	0,014
4	0,018
5	0,023
6	0,027
7	0,031
8	0,036
9	0,041

0,0
$\Delta n_D = 0009$

T. T.	n_D
1	0,9
2	1,8
3	2,7
4	3,6
5	4,5
6	5,4
7	6,3
8	7,2
9	8,1

Δ% Eiweiß 0,050

T. T.	% Eiweiß
1	0,005
2	0,010
3	0,015
4	0,020
5	0,025
6	0,030
7	0,035
8	0,040
9	0,045

Als Beispiel ist nur der Verlauf zwischen 1700 und 1900 T. T. vollständig wiedergegeben. Die Einer der I. W. werden mittels der Interpoliertäfelchen, sowohl in Berechnungsindices als auch in Eiweißprozente umgerechnet. Der Unterschied der Eiweißprozente zwischen a u. b erklärt sich aus dem ungleichen Zuwachs der Sk.-T. des Refraktometers und der Brechungsindices bei a. Die in die Berechnung zu b eingesetzten T. T. sind Mittelzahlen. Jedoch werden zum besseren Vergleich und zur Erzielung von Übereinstimmung mit refraktrometrischen Werten, die Zahlen unter a verwandt, die aber faktisch und besonders mit wachsender Ablesung zu niedrige Werte ergeben.

von nativem Serum auch additives Verhalten zeigten. Die Verdünnungen, die in ganz bestimmten Teilverhältnissen hergestellt waren, ließen eine der Zu- und Abnahme ihres Eiweißgehaltes proportionale Veränderungen des I. W. erkennen. Durch Anwendung isotonischer Salzlösungen waren wir bemüht, die ursprünglichen Verhältnisse, wie sie bei Eiweißschwankungen des Blutserums vorhanden sind, bestehen zu lassen. Bei Veränderung des Eiweißgehaltes bleibt die Konzentration der Salze erhalten und so auch bei unserem Verfahren, bei welchem eine chemisch-physikalische Veränderung, wie sie bei Behandlung durch Differenzierung, Fällung, Fraktionierung usw. statthat und die nicht ohne Einfluß auf den Brechungsindex sein dürfte, sicher ausgeschlossen werden konnte. Da den I. W. *nahezu* entsprechende Brechungsindices für den in Frage kommenden Bereich koordiniert sind, kann das Reißsche Verfahren praktisch als brauchbar angesehen werden.

Es sei noch besonders betont, daß sämtliche Bestimmungen mit Aqua redest. als Standardlösung ausgeführt wurden. Auch die Umrechnungstabelle kann nur auf diese Anwendung finden. Bei Versuchen mit Salzlösungen als Vergleichsflüssigkeiten und Addition des für diese vorher ermittelten I. W. ergaben sich unregelmäßige Abweichungen, die sich nach unserer oben gegebenen Deutung aus der Inkohärenz des Lichtes nach Durchgang durch verschiedene Medien erklären*).

Zusammenfassend kann gesagt werden:

1. Die interferometrische Methode erweist sich unter Anwendung des Mikroverfahrens als brauchbar zur Bestimmung der Konzentration und des Eiweißgehaltes kleiner Mengen Blutserums und ist sehr genau in den Resultaten und einfach zu handhaben.

2. Auf Grund einer theoretischen Berechnung der optischen Wegveränderung wird festgestellt, daß die Eichkurve nahezu linear verläuft, was sich auch empirisch nachweisen läßt.

3. Für NaCl-, KCl- und Eiweißlösungen wird wahrscheinlich gemacht, daß wachsenden Konzentrationen bei volumetrischer Herstellung optische Wegveränderung und Zunahme des I. W. genau parallel gehen.

4. Mischungen von NaCl- und KCl-Lösungen verhalten sich additiv, ebenso Eiweiß und Salze des Blutserums. Die Reißsche Methode der Eiweißbestimmung erfährt damit eine weitere Stütze.

5. Durch Bestimmung mehrerer Salzkonzentrationen und Einsetzung ihres Brechungsquotienten werden Fixpunkte für die Um-

*) *Mündlich mitgeteilte Beobachtungen von Dr. Vagt* über seitliche Abweichungen der Interferenzstreifen bei Messungen optischer stark brechender Toluollösungen und Koinzidenz bei Füllung des Wasserbades mit Toluol finden hierdurch eine Erklärung.

rechnungstabelle gewonnen und linear interpoliert. Die Eiweißprozente werden aus dieser nach Reißscher Methode berechnet.

Am Schlusse danken wir Herrn Priv.-Doz. Dr. *Falkenhagen* vom Physikalischen Institut, Herrn Dr. *Vogt* vom Chemischen Institut der Universität Köln und den Herren Dr. *Vagt* und Dr. *Thümen* von der Farbenfabrik Bayer für die Überlassung physikalischer Apparate und liebenswürdige Unterstützung.

Literatur.

[1]) *Haber* u. *Loewe*, Zeitschr. f. angew. Chem. **23**, 1393. 1910. — [2]) *Haber*, Chem. Zeitg. 1907, S. 540. — [3]) *Haber*, Chem.-Techn. Repertorium 1910, S. 474. — [4]) *Hirsch*, Fermentforschung **1**, 33. 1914. — [5]) *Hirsch*, Fermentstudien, Jena: Fischer 1917. — [5a]) *Hirsch*, Zeitschr. f. angew. Chem. **33**, 269. 1920. — [6]) *Hirsch* u. *Loewe*, Fermentforschung **3**, 311. — [7]) *Loewe*, Physikal. Zeitschr. 1910, Nr. 23, S. 1047. — [8]) *Loewe*, Chem. Zeitg. **45**, 405. 1921. — [8a]) *Kaufmann, E.*, Inaug.-Diss. Köln 1922. — [9]) *Marc*, Chem. Zeitg. 1912, S. 537. — [10]) *Marc*, Kolloidchem. Zeitschr. **11**, 195. 1912. — [11]) *Marc*, Kolloidchem. Zeitschr. **14**, 181. 1914. — [12]) *Marc* u. *Sack*, Kolloidchem. Beih. **5**, 375. 1914. — [13]) *Langenstraß*, Fermentforschung **3**, 1. — [14]) *Pulfrich*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **4**. — [15]) *Reiß*, Inaug.-Diss. Straßburg 1902. — [16]) *Reiß*, Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. **4**, 150. 1903. — [17]) *Reiß*, Ergebn. d. inn. Med. **10**, 531. 1913. — [18]) *Schmeel*, Inaug.-Diss. Freiburg 1915. — [19]) *Wagner, B.*, Tabellen z. Eintauchrefraktometer. Sondershausen 1907. (Selbstverlag.)

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik Köln [Augustahospital]. — Direktor: Prof. Dr. *Külbs*.)

Interferometrische Untersuchungen.

IV. Mitteilung: Interferometrische Bestimmung des Blutkörperchenvolumens.

Von

Erich Kaufmann.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 1. November 1924.)

Die Kenntnis des Blutkörperchenvolumens ist sowohl praktisch als theoretisch wichtig. Praktisch-klinisch insofern, als uns Hämoglobinbestimmung und Blutkörperchenzählung allein noch nichts über die Größe des Einzelerythrocyten und seinen *relativen* Hb.-Gehalt bzw. Hb.-Dichte oder -Konzentration aussagen. Mit anderen Worten heißt das: der Färbeindex (Fb.I.) erlaubt nur dann eine richtige Schätzung des Hb.-Gehaltes, wenn die Blutkörperchen (Blk.) von normaler Größe sind. *Capps* hat den Begriff des Volumenindexes (Vol.I.) eingeführt. Während der Fb.I. aus dem Verhältnis von Hb. und Erythrocytenzahl resultiert, ergibt sich der Vol.I. aus dem Verhältnis von Blutkörperchenvolumen und Zahl, sagt mithin über die Größe der Erythrocyten aus. Einer Änderung des Fb.I. geht natürlich keineswegs stets eine Änderung des Vol.I. parallel. Letzterer von *Sahli* Volumquotient genannt, wurde von *Capps* bei Normalen nahe um 1 gefunden, in pathologischen Fällen fanden *Bönninger* und *Csáki* Abweichungen von der Norm, meist in Übereinstimmung mit dem Fb.I. *Csáki* nannte den dem Hb.-Gehalt des einzelnen Blutkörperchens entsprechenden gebräuchlichen Fb.I. *absoluten* Fb.I. und den auf die Volumeinheit berechneten Hb.I. *relativen* Fb.I. Letzterer zeigt nur geringe Schwankungen mit geringen Ausnahmen (hypochrome Blk. bei Anämien). Es erscheint demnach der Hb.-Gehalt in der *Raumeinheit* nahezu konstant zu bleiben. *Bürker* und seine Schule haben dieser Tatsache ein *Oberflächenverteilungsgesetz* für menschliche bzw. tierische Blk. zugrunde gelegt. Danach entfällt auf die Einheit der Blk.-Oberfläche ungefähr die gleiche Hb.-Menge ($32 \cdot 10^{-14}$ beim Menschen), und es entspricht der Hb.-Gehalt dem Quadrat der Erythrocyten-Durchmesser. Insofern als bei stereometrisch

ähnlichen Gebilden — wie es die Blk. verschiedener Individuen ein und derselben Art meist sind — eine gesetzmäßige Beziehung zwischen Durchmesser und Volumen einerseits, Oberfläche andererseits besteht, gilt diese Gesetzmäßigkeit ebenso für *Volumen* und *Hb.-Gehalt*. Dies verdient Beachtung hinsichtlich der Frage, ob der Farbstoff in den Blk. oberflächlich oder diffus verteilt ist. Daß die Oberflächen*entfaltung* der Blk. und folglich auch die ihres Hb., überhaupt die Größe biologischer Grenzflächen von eminenter Bedeutung sind, wurde anderenorts hinsichtlich der Adsorption und Entquellung der Blk. gezeigt.

Brauchbare chemische, vor allem quantitative Analysen haben die Volumbestimmung zur Voraussetzung. Da ein 100 proz. plasmafreier Erythrocytenbrei nicht zu gewinnen ist — Waschen ist nebenbei gänzlich unzweckmäßig wegen möglicher Veränderungen —, kann der Gehalt an bestimmten Stoffen nur differentiell aus Gesamtblut und Plasma mit Hilfe des Volumens erfolgen. Die Relation Blk. : Plasma unterliegt zwar extravasal dem Einfluß verschiedenster Faktoren (wie da sind CO_2-Sättigung, Adsorption, Entquellung, Permeabilität, Ionenwanderung, Gerinnungseinflüsse, Alterungsvorgänge u. a.), Schwankungen, die sich beispielsweise in Gestalt von Differenzen des Serums, welches bei der Blutgerinnung ausgepreßt wird, gegenüber dem der nämlichen Probe, das aus Plasma durch Fibringerinnung gewonnen wird, dokumentieren (*Leendertz*, *Gromelski*, *Prigge*, *Frey*). Diese Faktoren sollen in einer späteren Mitteilung näher beleuchtet werden.

Die Bedeutung des Blk.-Volumens verlangt möglichst einfache und genaue Methoden, die mit geringen Blutmengen arbeiten. Zu experimentellen Zwecken empfiehlt sich die Anwendung zweier verschiedener, sich gegenseitig kontrollierender Methoden. Diesen Anforderungen genügen einige Hämatokritmethoden und die im folgenden dargestellte interferometrische Methode. Diese verfährt im Gegensatz zu jenen indirekt. Beide sind für die Klinik geeignet, benötigen wenig Blut und Zeit. Eine kurze Erwähnung der bestehenden Methoden, mit Ausnahme der etwas komplizierender verfahrenden Viscositäts- und Leitfähigkeitsmethode, sei vorangeschickt. Dann folgt die interferometrische Methode und eine Kritik derselben. Parallelmessungen waren mangels eines Hämatokriten versagt und sind in absehbarer Zeit nachzuholen beabsichtigt.

Die Sedimentiermethoden (*Biernacki*, *Grawitz*) sind wenig genau. *Hedin* hat auf *Blixs* Anregung die Zentrifugalkraft unter Benutzung eines Hämatokriten angewandt. Das Volumen wird aus der abgesetzten Blutkörperchenschicht bestimmt. *Gärtner* und *Köppe* schufen Verbesserungen der Konstruktion und Handhabung, *Hamburger* und *Bönninger* bedienten sich sehr einfacher Methoden. Durch Steigerung der Tourenzahl, die in der Thileniusschen Zentrifuge 5—7000 erreicht, suchte man jeden Rest von Plasma aus der Körperschicht zu entfernen. Den Einfluß des Zentrifugierens, insbesondere der Umdrehungszeit und Rohrlänge haben

Köppe, Daland, Gärtner, Eykman u. a. untersucht. Nicht irrelevant für das Blk.-Volumen ist der Zusatz gerinnungshemmender Salze oder sog. isotonischer Salzlösungen. *Kottmann* vermeidet ihn darum und setzt nur eine Spur Hirudins zu, will dabei mit seinem Präzisionshämatokriten sehr genau ablesen können. Stärker noch fällt der Zusatz von Verdünnungsflüssigkeiten bei den indirekten Methoden ins Gewicht.

M. und *L. Bleibtreu* berechneten das Volumen aus dem Verdünnungseffekt einer 0,6 proz. NaCl-Lösung, einmal in bezug auf den N-Gehalt des Serums und sehr ähnlich aus dem spezifischen Gewicht. Der Effekt hängt vom Volumen der Blk. ab. Voraussetzung ist, daß die 0,6 proz. Lösung isoton oder besser indifferent für die Volumphase ist, was keineswegs zutrifft, wie auch von *Hamburger, Eykman* und *Hedin* entgegnend betont wurde und in den folgenden Untersuchungen Bestätigung findet. Von *Weidenreich* wurde darauf hingewiesen, daß die Blk. in Salzlösungen Formänderungen erführen (bei 0,6% Glockenform, bei 0,9% NaCl Scheibenform), die auf das Volumen verändernd einwirkten. — *Köppe* ist soweit beizupflichten, als nur der Volum*änderung* Bedeutung zukommt. Volumen und Formänderungen brauchen keineswegs parallel zu gehen; eine *Formänderung kann auch ohne Volumänderung statthaben*, wenn keine Flüssigkeits- oder Stoffwanderung zwischen Blk. und Plasma statthat. Die Kompressibilität der als festflüssig anzusehenden Blk. ist bei den angewandten Drucken praktisch bedeutungslos, so daß Kontraktion und Dilatation nur unter Flüssigkeitsverschiebungen möglich sind. Auf Nachweis von solchen wurde in folgendem immer besonders Wert gelegt und das ermittelte Blk.-Volumen indirekt quasi zum Maßstab solcher Vorgänge gemacht. Einer so präzisen Methode gegenüber, als es die interferometrische ist, läßt die mikroskopische Kontrolle im Stich. *Korány* und *Bence* wandten statt der N-Bestimmung der Brüder *Bleibtreu* die refraktrometrische Bestimmung der Mischungen zur Volumbestimmung an. Auch *Alder* hat sich der refraktrometrischen Methode bedient, empirisch erneut bestimmt, daß sich die Refraktion von Mischungen aus Salzlösungen und Serum wie echte Mischungen additiv verhalten. Auf diesem Prinzip der Addition beruht auch ein Verfahren von *Grawitz*, aus dem spezifischen Gewicht von Blut, Plasma und Blk. das Volumen letzterer zu berechnen. (Einzelheiten siehe bei *Naegeli* und *Domarus*.)

Der Brechungskoeffizient einer Flüssigkeit ist das Verhältnis der Lichtbrechung zwischen dieser und Luft (relativer Brechungskoeffizient). Physikalisch ist streng genommen nur die Reduktion auf den luftleeren Raum angängig (absoluter Brechungskoeffizient). Im Vergleich zu diesem ist die Lichtbrechung der Luft dann 1,00029, für unsere Zwecke, wo stets die Refraktion von Flüssigkeiten bestimmt wird, zu vernachlässigen. Die Brechung einer Flüssigkeit hängt ab von der Lichtgeschwindigkeit durchfallender Strahlen. Im optisch dichteren Medium ist die Lichtgeschwindigkeit geringer und ebenso umgekehrt. Bei Änderung der Fortpflanzungsgeschwindigkeit c ändert sich proportional auch die Wellenlänge η, so daß die Schwingungszahl v konstant bleibt $\left(\frac{c}{\eta} = v\right)$. Auch die Dispersion des Lichtes, verursacht durch das Mitschwingen der Moleküle, ist von Einfluß auf die Brechung. Die Dichte (oder spez. Gewicht $= d$) einer Flüssigkeit ist gesetzmäßig mit ihrem

Brechungsexponenten (n) verknüpft. Mit wachsender Dichte nimmt auch der Brechungsindex zu. Für die Gesetzmäßigkeit der Beziehung von Dichte und Brechung sind eine Reihe von Formeln, die unabhängig von Temperatur und Druck gelten, aufgestellt worden (*Newton, Gladstone, Dale*). Empirisch gut bestätigt ist die *Lorentz Lorenz*sche Formel:

$$R = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{1}{d}.$$

R, die *spezifische* Refraktion, ist eine dem betreffenden Stoffe zukommende unveränderliche Funktion. Das Produkt aus dieser spezifischen Refraktion R und dem Molekulargewicht M stellt die Molekularrefraktion dar.

$$MR = \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \cdot \frac{M}{d}.$$

Diese ist hauptsächlich abhängig von der Art der gelösten Moleküle und setzt sich praktisch aus der Summe der Einzelrefraktionen der Atome zusammen. Ausnahmen kommen vor. Insofern, als eine Lösung bereits eine Mischung von Lösungsmittel und gelöster Substanz bildet, kommen für diese, insbesondere aber für Mischungen verschiedener Flüssigkeiten Einflüsse zur Geltung, die mit der besonderen Natur der Lösung und des Gemisches zusammenhängen. Die Dissoziation beeinflußt den Brechungsquotienten insofern, als die freien Ionen ein größeres Brechungsvermögen als im nichtdissoziierten Molekül besitzen, z. B. $H^{\cdot} > H$ in H_2O. Auch die Art der Bindung von Atomen (Doppelbindungen usw.), die Hydratation, Polymerisation, Kondensation und die Bildung von Molekül- und Micellenaggreaten ist nicht bedeutungslos. Diese Faktoren sind beispielsweise zur Analyse organischer Substanzen (Ringbildungen heterocyclischer Systeme, Verkettung von Aminosäuren) herangezogen worden. *Hirsch* hat, ebenfalls interferometrisch, den Einfluß der Aufnahme von Hydratwasser bei der hydrolytischen Spaltung von Dipeptiden auf das Brechungsvermögen untersucht und hierfür bei verschiedenen Dipeptiden einen gleichmäßigen Wert (I.W.) als Ausdruck der Brechungszunahme zu finden geglaubt.

Bei der Refraktion von Gemischen liegen die Verhältnisse schwieriger als bei einfachen Substanzen. Insofern die Brechungsvermehrung eines Stoffes refraktometrisch aus dem Grenzwinkel seiner totalen Reflexion bzw. durch den Brechungswinkel bei streifender Incidenz, die eine Funktion der optischen Lichtbrechung darstellen, interferometrisch aber aus den Weglängen des Lichtes in 2 Kammern mittels einer Nullmethode, in beiden Fällen also aus dem Verhältnis zweier Lichtgeschwindigkeiten ermittelt werden, gilt das im folgenden Gesagte für beide Methoden. Der Einfluß verschiedener Wellenlängen, bei der ersteren Natrium- oder achromatisiertes Tageslicht, bei letzterer das

Licht einer Osrambirne, tritt beim Vergleich der mit beiden Methoden gefundenen Brechungsindices in Erscheinung. Die hieraus sich ergebenden Abweichungen sind praktisch geringfügig. Die spezifische Refraktion echter Gemische, insbesondere die Mischungen von Flüssigkeiten, läßt sich additiv aus den Einzelrefraktionen und den zur Mischung gelangenden Voluminis berechnen. Genaue Untersuchungen von physikalischer Seite haben gezeigt, daß die Annäherung der theoretischen an die empirisch gefundenen Werte praktisch brauchbare Resultate ergibt. Das Fehlen einer *absoluten* Übereinstimmung und absoluten Gültigkeit des Mischungsgesetzes wird erklärt durch eine Anzahl physikalischer Vorgänge, die beim Mischen statthaben können. Bei Substanzen, die eine chemische Reaktion, wie z. B. Substitution, Oxydation, Reduktion, als auch Salzbildung aus Basen und Säuren, um nur die einfachsten zu nennen, eingehen, die also keine echten Mischungen darstellen, wie dies hinsichtlich der Salzbildung bei der Reaktion $HCl + KOH = KCl - H_2O$ der Fall ist, zeigen sich starke Abweichungen vom additiven Verhalten, die auf Volumänderungen (Kontraktion und Dilatation) und entsprechende Änderungen von spezifischem Gewicht, Druck und Dissoziation zurückzuführen sind. Bei echten Gemischen sind diese Faktoren nicht von Bedeutung. Hier kann das Mischungsgesetz Anwendung finden. Mischungen von KCl und NaCl-Lösungen, die stark dissoziieren, verhalten sich fast genau additiv, wie Tab. 1 zeigt.

Tabelle 1.

I. W. der KCl-Lösung	I. W. der NaCl-Lösung	Volum-Teile KCl : NaCl-Lösung	I. W. der Mischung gefunden	I. W. der Mischung berechnet	Differenz ±	Temperatur °C
1957	2597	3 : 1	2107	2117	— 10	18,0
1957	2597	2 : 1	2172	2170	+ 2	17,9
1957	2597	1 : 1	2275	2277	— 2	17,9
1957	2597	1 : 2	2375	2382	— 8[1])	17,9
		1 : 3	2433	2437	— 4	17,9
1957	Wasser	1 : 1	978	978	± 0	17,9
Wasser	2597	1 : 1	1299	1298	+ 1	17,9

Aus der Kenntnis der Refraktion der einzelnen Lösungen N_1 und N_2 kann daher die Refraktion der Mischung N berechnet werden, wenn man die Einzelvolumina v_1 und v_2 kennt und nach erfolgtem Temperatur- und Druckausgleich keine Volumänderung stattgehabt hat, was pyknometrisch leicht festzustellen ist. Dem Mischungsgesetz liegt die Formel zugrunde

$$N_1 \cdot v_1 + N_2 \cdot v_2 = N \cdot v_1 + v_2 .$$

[1]) Bei dreimaliger Herstellung der gleichen Mischung Differenz — 8.

Hieraus ergibt sich:

$$N = \frac{(N_1 \cdot v_1) + (N_2 \cdot v_2)}{v_1 + v_2},$$

woraus bei Unbekanntheit einer Größe diese aus den übrigen berechnet werden kann, worauf die folgende Volumbestimmungsmethode basiert. N ist in dieser Gleichung der um 1, d. h. um die Einheit von Luft bzw. luftleerem Raum verminderte Brechungsindex $N - 1$, kurz der Brechungszuwachs. *Pulfrich* hat diesen Brechungszuwachs der Berechnung von Volumänderungen zugrunde gelegt. Auch *Bence* und *Korányi* haben sich des gleichen bei ihrer refraktometrischen Blk.-Volumbestimmung bedient. Es ist deswegen m. E. nicht angebracht, und auch weniger genau, statt N die Sk.-T. des Refraktometers, die keine strenge Kongruenz mit dieser besagten Brechungsvermehrung aufweisen, wie früher in Gemeinschaft mit *Beltz* (Mitt. I) gezeigt worden ist, der Mischungsformel zugrunde zu legen, wie es von *Alder* geschieht. Bei der interferometrischen Methode entsprechen unter Verwendung von Aqua dest. als Standardflüssigkeit die gefundenen I.W. dem um den *Wasserwert* (1,3332) verminderten Brechungsquotienten bei *linearem* Verlauf bzw. linearem Ausgleich der Interferometerkurve und können in die Gleichung an Stelle von N_1, N_2 und N treten, wodurch sich die Ausrechnung sehr vereinfacht.

Tabelle 2.

Volumverhältnis Serum: Wasser [in $^1/_{10}$ ccm][1])	I. W. der Mischung gefunden	I. W. der Mischung berechnet	Differenz ±	Volumverhältnis Serum: Wasser [in $^1/_{10}$ ccm][1])	I. W. der Mischung gefunden	I. W. der Mischung berechnet	Differenz ±
10 : 0	1661			5 : 5	825	831	— 6
9 : 1	1498	1495	+ 3	5 : 5	831		± 0
9 : 1	1505		+ 10	5 : 5	830		— 1
8 : 2	1341	1329	+ 12	4 : 6	647	665	— 18
8 : 2	1341		+ 12	4 : 6	662		— 3
7,5 : 2,5	1259	1445	— 3	3 : 7	493	499	— 6
7,5 : 2,5	1242			2,5 : 7,5	411	414	— 3
7 : 3	1169	1163	+ 6	2 : 8	334	334	± 0
7 : 3	1171		+ 8	1 : 9	155	167	— 12
6 : 4	987	997	— 10	1 : 9	154		— 13
6 : 4	988		— 9	1 : 9	157		— 9

Verdünnungskurven des Serums mit destilliertem Wasser zeigten mit den berechneten Werten gute Übereinstimmung, wie aus Tab. 2 hervorgeht. Noch genauer war die Konvenienz in Serumverdünnungen mit 0,9 proz. NaCl-Lösung, Ringer und Normosal, auf deren Wiedergabe der

[1]) Mit Bangscher Mikrobürette verdünnt.

Kürze halber verzichtet sei. Die „physiologischen" Salzlösungen scheinen dem normalen Blutserum bzw. -plasma gegenüber neutraleres Verhalten zu zeigen als Wasser, welches für dessen feinere Zusammensetzung nicht ganz so indifferent ist wie jene[1]). Unter Anwendung genau isotonischer gut äquilibrierter Salzlösungen, wie sie allein aus später zu erörternden Gründen für die Volumbestimmung in Frage kommen, sind die Prämissen einer echten Mischung praktisch gegeben.

Es war nach diesen Überlegungen, ohne daß ich Kenntnis der refraktometrischen Volumbestimmung hatte, nur ein Schritt, das Volumen des Serums oder Plasmas, folglich auch das der Blk. im Blute aus der Mischungsformel unter Zugrundelegung einer Verdünnung mit Salzlösungen zu berechnen. Eine Halbverdünnung des Blutes ist empfehlenswert, stärkere Verdünnungen sind nicht ratsam. Voraussetzung war allerdings bei dieser Methode, daß die Blk. keinerlei Veränderungen erfahren, wie sie eingangs näher erörtert sind (s. S. 2). Die Möglichkeit hierzu besteht um so mehr, je größer der Verdünnungsgrad des Blutes ist. Ist nämlich a das Volumen des Blutes, b das Volumen der Salzlösung, J_p und J_s der I.W. von Plasma und Salzlösung, J_m der der Mischung und setzt man x für das gesuchte Volumen der Blk., so ist folglich das Volumen des Serums $a - x$, und es gilt die Gleichung:

$$J_m = \frac{J_p \cdot (a - x) + J_s \cdot b}{(a - x) + b}.$$

Hieraus folgt

$$x = \frac{J_p \cdot a + J_s \cdot b - J_m \cdot (a + b)}{J_p - J_m}.$$

In gleicher Weise läßt sich die Gleichung auch für das Serumvolumen entwickeln. Durch die Halbverdünnung wird ein genügend großer interferometrischer Ausschlag erzielt. Außerdem vereinfacht sich für diesen Fall die Rechnung sehr zu

$$x = \frac{J_p + J_s - 2\,J_m}{J_p - J_m}.$$

Ein weiterer Vorteil ist die Anwendbarkeit der in Abb. 1 abgebildeten, an anderer Stelle bereits angegebenen Halbverdünnungspipette. Diese besteht aus 2 inhaltgleichen Reservoiren von 0,1 ccm und einer Mischampulle von 0,6 ccm mit Perle, die capillar miteinander verbunden sind und infolgedessen eine genaue Abmessung erlauben. Man saugt mit der Pipette zuerst Salzlösung bis 0,1, dann Blut aus der Fingerbeere bis 0,2 auf, zieht kurz und vorsichtig in die Mischampulle hoch, schüttelt gut durch und entleert sofort in ein kleines U- oder Ausscheideröhrchen, wobei etwa noch anhaftende Reste ausgespült werden. Der Vorzug

[1]) Was bei pathologischen Seren noch stärker ins Gewicht fällt.

gegenüber der Sahlischen Pipette besteht darin, daß ein zweimaliges Wiederaufsaugen und Entleeren in Uhrschälchen, wobei auch Verdunstung eintreten kann, überflüssig ist. Es empfiehlt sich die Anwendung von Hirudin zum Zwecke der Ungerinnbarhaltung. Zusatz einer Spur desselben zur Salzlösung genügt, ebenso solcher Zusatz zum unverdünnten Blute, das in einem 2. Röhrchen aufgenommen wird. Da die verwandte Salzlösung nur eine einmalige Messung erfordert, sind im Prinzip nur 2 Messungen zu einer Volumbestimmung notwendig.

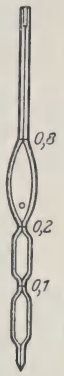


Abb. 1.

Die Verwendung von Fingerblut ist wegen der eingangs erörterten Änderung des Körperchenvolumens im Venenblut weiter von Vorteil, um so mehr, als auch Blk.-Zahl und Hb. in diesem bestimmt werden. Bei Ausführung der vorliegenden Arbeit war es vor ihrem Abschluß nicht möglich Hirudin[1]) zu erhalten. Es wurde deswegen einfach mit Salzlösungen gearbeitet und sowohl Halbverdünnung als auch Blut dem Gerinnungsprozeß überlassen.

Die Änderung der Serumrefraktion durch den Gerinnungsvorgang (s. oben) ist in beiden zu vergleichenden Proben wohl proportional, durch die Fibrinbildung dürfte auch keine nennenswerte Volumänderung eintreten. Das Fibrin selbst ist quantitativ gering und nimmt im übrigen infolge Durchtränkung praktisch an der Verdünnung teil. Ein Vergleich zwischen Gerinnungsblut, defibriniertem Blut und Citratblut zeigt die gute Übereinstimmung. Kleine Schwankungen waren einmal durch das Defibrinieren (gleichzeitige Entfernung von Blk. mit dem Fibrin), ferner durch den isotonischen Citratzusatz zu erwarten, sind aber geringfügig (Tab. 3). Das gesuchte Volumen des Citratblutes wurde, da der Citratzusatz 1 : 10 (= 1 Teil 3,5 proz. Citrat + 9 Teile Blut) betrug, noch mit $^{10}/_{9}$ multipliziert.

Tabelle 3.

Nr.	Name u. Krankheit	Gerinnungsblut		Defibriniertes Blut		Citratblut (1 : 10)		Defibriniertes Blut (mit Citrat 1 : 10)	
		I. W.	Vol. %	I. W.	Vol. %	I. W.	Vol. % · $^{10}/_{9}$	I. W.	Vol. % · $^{10}/_{9}$
1	St. Apoplexie	1632	55,14	—	—	1462	55,30	—	—
2	Gr. Apoplexie	1822	45,18	1830	45,39	—	—	—	—
3	Br. Apoplexie	1416	57,06	1413	56,26	1283	57,33	—	—
4	Al. Myodegeneratio cordis	1646	51,11	1658	51,63	1482	50,60	1452	51,54

[1]) Die Chemische Fabrik Passek & Wolf G. m. b. H., Hamburg 26, liefert neuerdings einen isotonisch gemachten Extrakt mit einer p_H von 7,25, von dem 1 ccm 83 ccm Blut 24 Stunden ungerinnbar hält und der intravenös gegeben, angeblich nicht toxisch sein soll. Zur Entnahme von Fingerbeerenblut ist dieser Extrakt geeignet. Man streicht mit einem feinen Pinselchen ein winziges Tröpfchen

Das Defibrinieren geschah in dem in Abb. 2 abgebildeten Defibrinierer unter Luftabschluß und um Verdunstung zu vermeiden. Der aus einem S-förmig gebogenen Glasstab bestehende durch einen Stöpsel gehende Rührer wird bereits während der Blutentnahme und während des Auffangens durch eine seitliche kleine Öffnung, in die die Punktionsnadel paßt, gleichmäßig und langsam gedreht, daß die Blk. keine mechanische Schädigung erfahren. Die Anordnung ist so, daß man den Rührer mit anhängendem Fibrin gegen einen eingeschliffenen Glasstöpsel austauschen kann. Die Serumdichte des defibrinierten und des zu Gerinnung gelangten Blutes stimmte bei Vermeidung der Stauung und unter den notwendigen Kontrollen vor und nach Entnahme des defibrinierten Blutes mit geringen Ausnahmen überein.

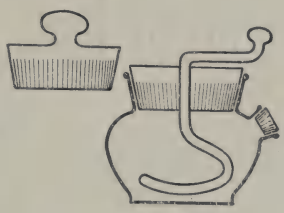


Abb. 2.

In den sog. isotonischen Lösungen sind die Blk. nach Untersuchungen von *Hamburger* u. a. für bestimmte Ionen permeabel. Wenn die Aufnahme solcher Ionen aus der Salzlösung beträchtlich ist, müssen sie interferometrisch erkennbar sein. Bei der geschilderten Art der Volumbestimmung und -berechnung wären dann wesentliche Fehler, auch infolge der Herstellung eines neuen osmotischen Gleichgewichtes zwischen Blk. und Plasma, zu erwarten, aus denen ein falscher Volumwert resultieren würde. Dies ließ sich nun durch Versuche mit verschieden zusammengesetzten Salzlösungen ausschließen. Wesentlicher noch ist das verschiedene osmotische Verhalten verschiedener Blk. gegenüber Salzlösungen. Individuell verschiedenes Verhalten der Blk. verschiedener Menschen ist wahrscheinlich, doch dürfte den geringen Schwankungen keine nennenswerte Bedeutung beizumessen sein. Ein Blick auf Tab. 4—7 zeigt, daß bereits nennenswerte Abweichungen von der Isotonie noch nicht zu beträchtlichen Differenzen führen. Um die Verhältnisse nicht zu komplizieren, wurden nur einfache Salze geprüft. Praktisch scheint die Verwendung einer ständig bereiten gut gepufferten Lösung mit der H-Ionenkonzentration des Blutes vollständig ausreichend.

Aus Tab. 4 geht der Einfluß von Traubenzuckerlösung auf das errechnete Volumen hervor. Je hypertonischer die zugesetzte Dextrose ist, um so stärkere Verdünnung erfährt das Plasma durch Wasseraustritt aus den Blk. Das errechnete scheinbare Volumen wird dadurch zu hoch. Bereits bei 12% ist der Einfluß so stark, daß die gefundene

---

auf die Fingerbeere, läßt eintrocknen und gewinnt an derselben Stelle Blut durch Schnepperstich. Aus diesem Extrakt stellen wir uns zu anderen Zwecken ein Trockenpulver her, wegen dessen fabrikmäßiger Bereitung wir zur Zeit mit dem Fabrikanten konferieren. Der Trockenextrakt kann zu Mikrobestimmungen wie die Blk.-Volumbestimmung weniger sparsam als der flüssige angewandt werden.

Tabelle 4. *Serum I. W. 1635.*

Dextrose[1])		Mischung Blut und Dextrose	Blutkörperchen Volum	Dextrose		Mischung Blut und Dextrose	Blutkörperchen Volum
I. W.	%-Gehalt	I. W.		I. W.	%-Gehalt	I. W.	
Mit 0,9 NaCl bestimmt			32,85	1418	10	1436	90,95
ca.3020[2])	20	2779	nicht zu bestimmen	1127	8	1290	52,75
2709	18	2108	nicht zu bestimmen	823	6	1123	41,40
2380	16	1938	nicht zu bestimmen	703	5	1060	37,90
2060	14	1785	nicht zu bestimmen	533	4	979	32,01
1711	12	1621	nicht zu bestimmen	413	3	919	29,33

Tabelle 5. *Serum I. W. 1625.*

NaCl-Lösung		Mischung I. W.	Blutkörperchen Volumen	NaCl		Mischung I. W.	Blutkörperchen Volumen
%-Gehalt	I. W.			%-Geh.	I. W.		
0,45	76	722	26,35	0,945	161	760	30,75
0,585	102	740	27,32	0,99	170	764	31,01
0,63	107	745	27,50	1,035	173	764	32,52
0,675	114	746	28,10	1,08	181	768	31,50
0,72	122	747	28,81	1,125	188	778	30,34
0,765	131	746	30,03	1,17	190	781	29,98
0,81	137	752	29,55	1,215	197	782	30,60
0,855	146	754	30,29	1,26	207	783	31,59
0,9	154	760	30,01	1,306	226	787	33,06
0,9	154	760	30,01	1,35	229	791	32,61
0,9	152	758	30,02	1,395	235	793	32,93
Ringer	125	743	30,01	1,44	242	798	32,77
Normosal	157	763	29,78	1,485	250	802	32,93
Gummi 3% NaCl 0,9	557	996	30,03	1,53	260	806	33,33
Gummi 3% Ringer	559	999	29,82	1,575	272	817	32,55
Gummi Normosal	541	985	30,73	1,8	309	818	35,94

[1]) 4,15% (I.W. 650) gilt als isoton. In dieser Konzentration wurde das Vol. häufig, aber durchaus nicht regelmäßig richtig ermittelt, siehe auch Text.

[2]) Obere Meßgrenze.

Tabelle 6.

Def. Blut		Serum	I.W. 1808
Natr. citr.		Mischung	Blutkörperchen
%	I. W.	I. W.	Vol.
5	657	1012	55,41
3,8	500	918	53,09
3,6	472	914	50,56
3,55	466	910	50,55
3,5	460	907	50,39
3,45	454	903	50,39
3	389	867	49,20
NaCl 0,9	152	713	50,50
Ringer	143	710	50,01
Normosal	157	719	50,23

Tabelle 7.

Def. Blut		Serum I.W. 1808 (Blut wie in Tab. 6)			
Natr. citr.		Mischung im Verhältnis			
%	I. W.	Blut ccm	Citrat ccm	I. W. gef.	I. W. ber. (50 % Vol.)
5	657	2,0	0,5	1402	1417
		2,0	1,0	1180	1232
		2,0	2,0	1012	1041
		2,0	5,0	846	847
		2,0	10,0	577	762
3,55	466	2,0	0,5	13,64	1361
		2,0	1,0	1129	1137
		2,0	2,0	914	914
		2,0	5,0	706	690
		2,0	10,0	599	588

Mischung niedrigere Dichte hat als die Einzellösungen. Von den möglichen Austauschvorgängen (Zuckeraufnahme durch die Erythrocyten usw.) soll ganz abgesehen werden. Tab. 5 zeigt den Einfluß hypertonischer und hypotonischer NaCl-Lösungen und die durch Anisotonie bedingten Fehler im berechneten Volumen. Das geringe Blk.-Volumen wurde durch Eigenserumverdünnung des Blutes (2 Teile defibrinierten Blutes + 1 Teil abzentrifugiertem Serum) hergestellt, um den Pipettenfehler bei Verwendung getrennter 1 ccm-Pipetten möglichst gering zu halten. In Tab. 6 wurde die Volumbestimmung benutzt, um die als isotonisch geltende Natriumcitratlösung zu ermitteln, welche in Übereinstimmung mit *Leendertz* zwischen 3,5 und 3,6 gefunden wurde. Wenn diese Bestimmung richtig war, so mußten Mischungen in verschiedenen Verdünnungsverhältnissen unter Einsetzung des gefundenen Blk.-Volumens empirisch und rechnerisch übereinstimmen, was gemäß Tab. 7 in der Tat auch bei stärkstem Verdünnungsgrade nahezu der Fall ist.

Die Verwendung der überaus genauen Methode zu experimentellen Zwecken, beispielsweise um chemisch nicht mehr faßbare Änderungen zu erkennen, hat natürlich die möglichst genaue vorherige Feststellung der im Einzelfalle dem Blute genau isotonen Zusatzlösung (etwa nach der Methode *Hamburgers*) und die Anwendung differenter Mischungsverhältnisse (wie in Tab. 7) zur Voraussetzung. Die bereits früher (S. 2) erwähnten Faktoren, auch solche, die in der Eigenart der Zusammensetzung des jeweiligen Blutes (und seiner extravasalen Veränderungen) liegen können, verteilen sich gleichmäßig auf halb- und unverdünnte Blutprobe und lassen sich am ehesten noch durch ihre gleichmäßige Behandlung (Zeit und Art der Blutgewinnung, Aufbe-

wahrung, Temperatur, Zentrifugierdauer und Geschwindigkeit) und sofortiger Verarbeitung möglichst direkt nach der Entnahme, beherrschen.

Was endlich den durchschnittlichen Fehler anbetrifft, so hängt er, abgesehen von Einflüssen des Zusatzes, einmal von der Meßgenauigkeit und der Beherrschung der Meßtechnik (s. Mitt. I), weiter vom Pipettenfehler, welcher durch eine besondere Volumpipette möglichst verringert wurde, ab. Der Maximalfehler beträgt nach Schätzung 1—2%.

Auf Grund additiven Verhaltens der Brechung von Mischungen aus Serum und isotonischen Salzlösungen wird eine *Volumbestimmung ausgearbeitet und kritisch beleuchtet.* Aus 2 Interferometermessungen läßt sich das Blk.-Volumen *indirekt* ermitteln. Es wird eine zu klinischen Zwecken verwendbare Mikromethode angegeben, die bei einem Fehler von 1—2% eine Reihe von Vorzügen hat.

Literatur.

Alder, Zeitschr. f. klin. Med. **88**. — *Beltz* u. *Kaufmann*, Zeitschr. f. klin. Med. 1925; Zeitschr. f. Tuberkul. **41**, 5. — *Bence*, Zentralbl. f. Physiol. **19**. 1905; Dtsch. med. Wochenschr. 1916. — *Bence* u. *Korányi* siehe *Korányi*. — *Biernacki*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **19**; Zeitschr. f. klin. Med. **24**. — *Bleibtreu*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **51**, **54**, **55**, **60**; Berl. klin. Wochenschr. 1893, H. 30 u. 31. — *Bönninger*, Berl. klin. Wochenschr. 1909; Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **11**. u. **20**; Zeitschr. f. klin. Med. **87**. — *Capps*, Journ. of med. research 1903; Journ. of the americ. med. assoc. 1901. — *Csáki*, Zeitschr. f. klin. Med. **93**. — *Eykmann*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **60**. — *Frey*, Biochem. Zeitschr. **48**. — *Grawitz*, Klin. Pathol. des Blutes, Leipzig 1911. — *Gromelski*, siehe auch *Leendertz*, Biochem. Zeitschr. **149**. — *Hamburger*, Osmot. Druck- und Ionenlehre. Zentralbl. f. Physiol. 1893/94, S. 161 u. 656; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1898; Biochem. Zeitschr. **129**. — *Hedin*, Skandin. Arch. f. Physiol. 1890/91, S. 134 u. 360; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **60**. — *Hirsch*, Fermentforschung **8**. — *Höber*, Physikalische Chemie der Zelle 1911. — *Kämmerer* u. *Waldmann*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **69**. — *Kaufmann*, Klin. Wochenschr. 1924. — *Koeppe*, Fol. haematol. 1905, S. 334.; Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **63** u. **107**. — *Korányi* u. *Bence*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **110**. — *Kottmann*, Zentralbl. f. Physiol. **7**. 1883; Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **54**. — *Leendertz* u. *Gromelski*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **94**. — *Leendertz*, Biochem. Zeitschr. **150**; Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**. — *Prigge*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**. — *Pulfrich*, Zeitschr. f. physikal. Chem. **4**. 1889. — *Weidenreich*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **110**; Fol. haematol. **2**, 95 u. 335.

(Aus der MedizinischenKlinik der Universität Köln [Augustahospital]. — Direktor: Prof. Dr. *Külbs*.)

Interferometrische Untersuchungen.

VI. Mitteilung: Blutmengenbestimmung mittels Flüssigkeits-Interferometers.

Von

L. Beltz und **E. Kaufmann.**

(*Eingegangen am 1. November 1924.*)

Ein richtiges Urteil über die wirkliche Zusammensetzung des Blutes als auch seiner Schwankungen, sowie über den Einfluß bestimmter Maßnahmen gewinnen wir erst aus der Kenntnis der gesamten Blutmenge. Während wir bereits eine große Zahl technisch einfacher, teilweise mit geringsten Mengen Blutes arbeitender hämatologischer Untersuchungsmethoden besitzen, fehlen diese hier trotz regster dahingehender Versuche. Die angewandten Methoden sind teilweise kostspielig oder nur am Tier durchführbar, oder sie bedürfen erheblicher zur Analyse erforderlicher Blutproben, die bei wiederholter Beobachtung auch die Resultate entstellen können.

Da die Bestimmung von Eiweißprozentgehalt, Blutkörperchenvolumen und Fibrinogen mit der Mikrokammer des Interferometers praktisch günstige Resultate gezeigt hatte (diese Untersuchung I. bis V. Mitt.), lag es nahe, dieses sowohl außerordentlich empfindliche, als auch übersichtliche Zahlenwerte ergebende Meßinstrument für die Bestimmung der Blutmenge nutzbar zu machen. Die Infusionsmethode ist hierbei, was keiner Erklärung bedarf, die gegebene.

Auf bestehende Methoden soll nur in aller Kürze, und zwar zur Übersicht eingegangen werden. Ein Vergleich der verschiedenen gefundenen Werte erübrigt sich aus später sich ergebenden Gründen; eine Kritik soll nur von Fall zu Fall bei Darstellung der Versuche wegen Raumersparnis geübt werden.

Die *Welker*sche Durchspülungsmethode ist nur für den Tierversuch geeignet. *Valentin*[31]) bediente sich zuerst in noch unvollkommener Weise der Infusionsmethode, indem er aus der Differenz der Trockenrückstände zweier vor und nach einer Wasserinjektion entnommener Blutproben die Blutmenge beim Menschen zu ermitteln versuchte. *Cohnstein* und *Zunz*[7]) bestimmten dieselbe aus der Veränderung der Erythrocytenwerte nach Injektion physiologischer NaCl-Lösungen; *Sander*[26]) zog die Kontrolle des Hb-Gehaltes mit Spektrophotometer, *Oerum*[24]) und *Plesch*[25]) solche mit dem empfindlicheren Chromophotometer dazu heran. *Kottmann*[16b]) be-

diente sich zum selben Zwecke seiner Hämatokritmethode. In prinzipiell anderer Weise verfuhren *Gréhant* und *Quinquaud*[10]) durch gasanalytische Bestimmung einer abgemessenen, zur Einatmung gelangenden CO-Menge. Diese Kohlenoxydmethode wurde in teilweise modifizierter und verbesserter Form von *Haldane* and *Smith*[12]), *Zunz*, *Plesch*[34]) sowie *Oerum*[24]) weitergeführt. Der CO-Sättigungsgrad des Hämoglobins bildet einen Maßstab für die Blutmenge. Diese Methoden sollten nur am Tier zur Anwendung gelangen. *Abderhalden* und *Schmid*[1]) haben die Nachteile der Salzinfusionsmethoden, bei denen beträchtliche Mengen injizierter Flüssigkeit schnell zur Ausscheidung gelangen, durch Anwendung weniger Kubikzentimeter isotonisch gemachter konzentrierter, hochviscöser und optisch stark aktiver Dextrine zu vermeiden gesucht. Die Blutmenge ergab sich (bisher nur im Tierversuch) aus der Änderung des Drehungsvermögens des Plasmas. *Abderhalden* hat nachzuweisen versucht, daß keine Dextrine von den Blutkörperchen aufgenommen werden und durch Plasmaverdünnung im Vergleich mit solchen durch physiologische NaCl-Lösung keine Veränderung der spezifischen Drehungsverlagerung eintritt. *Loewy*[18]) hat statt Salzinfusionen Versuche mit isotonischer Traubenzuckerlösung angestellt. Die *Behring*sche Antitoxinmethode, von *Kämmerer* und *Waldmann* angewandt, die in geistreicher Weise auf den Verdünnungsgrad eines Antitoxins bestimmter Stärke und Dosierung eine Blutmengenbestimmung gründet, ist für praktische Zwecke zu kostspielig und zeitraubend. Demgegenüber ist die *Morawitz*sche[22]) plethysmographische Methode, die nach den Angaben des Autors keine absoluten, sondern nur Vergleichswerte ergibt, äußerst einfach in der Durchführung. Große Verbreitung haben endlich die Farbstoffmethoden gefunden, mit welchen zuerst von den Amerikanern *Keith*, *Geraghty* und *Rowtree*[15]) unter Benutzung eines kolloidalen Farbstoffes, von *Frank* und *Benedict*[9]), *Lee* and *Whipple*[17]) unter Anwendung von Hämoglobininjektionen, in Deutschland von *Griesbach*[11]) sowie *Seyderhelm* und *Lampe*[27]) u. a. brauchbare Resultate erzielt wurden. Diese Methoden sind aus der Literatur genügend bekannt. Abgesehen von der Frage der Adsorption des Farbstoffes durch Blutkörperchen oder Gewebe, der Ausscheidungsgeschwindigkeit, welche bezüglich der zur Anwendung gelangenden Farbstoffe nach den experimentellen Ergebnissen günstige Beurteilung erfuhren, bedeutet immerhin die sich aus der Plasmaeigenfarbe ergebende Notwendigkeit eines Plasma-Farbstoffstandards, der aus genauesten uud möglichst zahlreichen Testlösungen hergestellt werden muß, eine Erschwernis der Methode. Die Herstellung solcher Eichlösungen bedingt außerdem einen ziemlichen Bedarf an Plasma.

Die im folgenden beschriebene Methode wurde zunächst an Kaninchenweibchen ausgeprobt, um ein angenähertes Urteil über ihre evtl. Brauchbarkeit beim Menschen zu gewinnen. Leider standen uns nur Tiere zur Verfügung, die in völlig unzweckmäßiger Weise nur mit Kartoffelschalen und Brotabfällen ernährt worden waren und deren Ernährungszustand demnach auch leidlich war. Bei der Sektion wurden bei einem Teil von ihnen mäßig Coccidien gefunden. Insofern diese Faktoren von starkem Einfluß auf die Blutmenge und -beschaffenheit sein werden, sahen wir davon ab, den gefundenen Blutmengen allzu große Bedeutung hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchern und Methoden beizumessen. Beispielsweise ist die Reduzierung des Körpergewichtes (im folgenden immer K.G.) und der Organe von Einfluß auf den prozentualen Blutgehalt (Erhöhung!).

Um eine bessere Blutbeständigkeit der Infusionsflüssigkeit zu erzielen, wurde ihr ein Kolloid zugesetzt. Von *Bayliss*[4]) und *Kestner*[16a]) sind Akaziengummieinläufe bei Blutverlusten, von *McCuarric* and *Davis*[19]), *Meek* und *Gasser*[20]) zur Blutmengenbestimmung empfohlen worden, von *Kestner* in 3 proz. isoviscöser und mit Ringer isotonisch gemachter Lösung. Wir haben gleichfalls eine 3 proz., auch als plasma-

isoviscös befundene, mit 0,9 proz. NaCl, Ringer oder Normosal isoton gemachte Injektionsflüssigkeit in Mengen von 35—50 ccm verwandt, was etwa $^1/_{60}$—$^1/_{50}$ des K.G. und $^1/_4$—$^1/_3$ der gefundenen Blutmenge entspricht. Einen höheren als 3 proz. Gummizusatz können wir zur Mengenbestimmung nicht anraten, da außer der Erhöhung der Viscosität und Belastung des Kreislaufs unseres Erachtens eine Entquellung der Blutkörperchen und damit eine zu hohe Verdünnung des Plasmas und Verringerung des Körperchenvolumens resultieren kann. Da überdies die Injektion schnell und die Entnahme der erforderlichen Blutproben kurz nach der Injektion und nach voraussichtlicher vollständiger Vermischung mit dem Blut erfolgen muß, so ist diese Konzentration genügend. Die relativ große Menge infundierter Flüssigkeit dürfte wohl kaum ohne Einfluß auf den Blutdruck und etwaige nervöse, mechanische oder physiologische Gefäßregulationen sein, unter deren Wirkung Verschiebungen zwischen Blut einerseits, Gewebe und Lymphe andererseits sehr gut ausgelöst oder stattfinden können, was bei der Kompliziertheit der vorliegenden Verhältnisse kaum immer zu übersehen und zu beurteilen sein wird. Auch liegt unter diesen Umständen die Gefahr einer gesteigerten bzw. abnormen Durchlässigkeit der Gefäße für Wasser und Salze, selbst für Eiweiß nicht fern. Von der Fülle von Arbeiten auf diesem Gebiete seien als hierin gehörig nur die von *Magnus*[21]) und analoge von *Nonnenbruch*[23]) erwähnt, die Studien über die Blutkonzentration, letzterer auch unter Verwendung von 6 proz. Gummilösung bei Kaninchen anstellten. Auf Grund einer fiktiven Blutmenge und Blutkörperchen : Plasmarelation untersuchten sie die Wirkung von Einläufen an Hand von Erythrocyten-, NaCl- und Serumeiweißbestimmungen. Eine falsche Schätzung dieser fiktiven Werte vermag aber, entgegen der Ansicht der genannten Verfasser, doch Anlaß zu Täuschungen geben. Fast übereinstimmend sind nach Untersuchungen von *Hamburger*, *Brinkman* und *van Dam* u. v. a. die Blutkörperchen für Cl-Ionen permeabel. Sie können also nach der Injektion Chlor aufnehmen, wenn ein Konzentrationsgefälle von Plasma zu Blutkörperchen besteht, wie es z. B. nach Infusion einer 0,9 proz. NaCl-Lösung, also einer an Chlor reicheren Flüssigkeit gegenüber dem Plasma, möglich ist. Eine durch Anschwellung der Blutkörperchen infolge von Flüssigkeitsaufnahme aus dem Plasma bedingte Plasmaeindickung vermag sehr wohl als Eiweißeinstrom zu imponieren, um so mehr, als nun eine Chlorbestimmung eine Plasmakonzentrierung nicht zu erkennen gibt und selbst unter Anwendung aller Kautelen Verschiebungen der Erythrocytenverteilung entgehen können. Aus diesem Grunde halten wir eine Blutkörperchenvolumenbestimmung für unbedingt erforderlich und chemische Bestimmungen möglichst vieler Plasmasubstanzen für angezeigt.

Die Verwendung der Refraktometrie ist angängig, wenn man Änderungen der Konzentration *überhaupt* feststellen will. Ihre Änderung ist aber mit der des Eiweißgehaltes nur gleichsinnig unter der Voraussetzung, daß 1. eiweißfreies Serumfiltrat oder eine Flüssigkeit mit einem gleichen Brechungsquotienten wie die Restrefraktion die Blutbahn verläßt; 2. eine so beschaffene hineingelangt. In jedem anderen Falle sind die Voraussetzungen der Reißschen refraktometrischen Eiweißbestimmung nicht mehr gegeben. Das trifft bereits bei der Infusion physiologischer Kochsalzlösung zu. (Über die Brauchbarkeit dieser Methode Mitt. I—III.)

Unter all diesen Umständen könnte die Blutmengenbestimmung zur Ergebnislosigkeit verurteilt erscheinen. Das trifft nicht zu. Unsere Problemstellung ist eine andere. Wir versuchen die Blutmenge als Unbekannte X zu ermitteln aus den Änderungen von Serumkonzentration, Blutkörperchenvolumen und -zahl, dabei möglichst Verschiebungen und Austauschvorgänge durch schnelle (nicht länger als 3 Minu-

ten dauernde) Injektion und sofortiger Entnahme von Proben (spätestens nach 2 Minuten), wenn voraussichtlich gründliche Durchmischung stattgefunden hat, hintanzuhalten. Länger dauernde Blutkontrollen kamen nur vergleichend zur Anwendung, wurden später gänzlich unterlassen, da die Tiere, die mehreren gleichartigen Versuchen dienen sollten und dabei litten, zu sehr anämisiert worden wären. Gerade einen Vergleich gestattende mehrfache Beobachtungen an denselben Tieren, die nie vor Ablauf von 6 Tagen (mit Ausnahme von „Hermelin") wiederholt wurden, schienen uns wichtig. Selbst wenn die vorherige Injektion nach diesem Intervall noch nicht ausgeglichen war, brauchte dies kein Einfluß auf die Methode, eher auf die Blutmenge zu haben. Stimmten alsdann diese Versuche untereinander als auch die mit nach mehreren Richtungen und unabhängig voneinander arbeitenden Methoden gefundenen Resultate überein, so war die Methode als geeignet zu betrachten. Sie bestand im folgenden:

Die Kaninchen wurden aufgebunden, mittels Herzpunktion, da die Tiere enge, nicht zur Infusion verwendbare Ohrvenen besaßen, 1—$1^1/_2$ ccm Blut gewonnen, im Laufe von 2—3 Minuten mittels Bürette Flüssigkeit injiziert und nach weiterem Verlaufe von 2 Minuten eine neue Probe entnommen. Da zum Zwecke schneller Infusion mäßig weite Kanülen dienten, ging, ein weiterer Nachteil dieser Technik, eine Anzahl der Tiere an Herztamponade im oder nach dem Versuch ein. Die Werte von diesem sind in der zusammenstellenden Tabelle 13 mitgeführt.

Das Blut wurde sofort verarbeitet; $^1/_2$ ccm davon mit 0,9% NaCl-, Ringer- oder Normosallösung entsprechend den jeweils der Infusionsflüssigkeit zugesetzten Salzen verdünnt und (wie in Mitteilung IV näher ausgeführt) zur Blutkörperchenvolumenbestimmung angesetzt. Blut, verdünntes Blut und die zugehörigen Halbverdünnungen wurden sofort 10 Minuten zentrifugiert (2000 Touren pro Minute) und im Interferometer wie früher mitgeteilt, gemessen*). Gleichzeitig wurden die Erythrocyten der nämlichen Bluptroben in der Bürker-Kammer doppelt ausgezählt. Das aus dem unverdünnten Blut abgeschiedene Serum diente nach Passieren der Mikrokammer des Interferometers noch zur NaCl-Mikrobestimmung nach *Bang*. Jeweils wurden Mittelwerte zweier nahezu übereinstimmender Werte den Berechnungen zugrunde gelegt.

In einer voraufgegangenen Mitteilung (diese Unters. IV) hatten wir eine Ableitung des Mischungsgesetzes gegeben, worauf der Kürze halber verwiesen werden muß. Es war darin ausführlich der Nachweis geführt worden, daß sich Mischungen von Plasma und Serum mit isotonischen Salzlösungen praktisch völlig additiv verhalten, und daß man unter Zugrundelegung der Mischungsformel das Blutkörperchenvolumen mit hoher Genauigkeit ermitteln kann. Ist nämlich x die Phase der Blutkörperchen, d. h. ihr zu ermittelndes Volumen, so galt die Gleichung**)

$$(2\,a - x) \cdot J_m = a \cdot J_s\,(a - x) \cdot J_p\,,$$

*) Eingehende Beschreibung der Interferometrie in Mitteilung I—III und dortselbst zitierten Arbeiten.

**) Unter Verwendung des um 1 verminderten Brechungsindexes $N - 1 = \mathfrak{N}$ muß es überall statt J heißen: $\mathfrak{N}$, was in Mitteilung IV begründet.

worin bei linearem Verlauf der Interferometerkurve, anders ausgedrückt, bei gleichem Wert jedes Trommelteils der ganzen Skala oder nach linearem Ausgleich der gekrümmten Eichkurve

J_p = Interferometerwert (im folgenden kurz I.W.) des Serums bzw. Plasmas.
J_s = I.W. der Salzlösung.
J_m = I.W. der Mischung.
a = Volumen des Blutes und zugleich der Salzlösung (bei Halbverdünnung).
x = Gesuchtes Volumen.

bedeutete. Hieraus ergeben sich *direkt*

$$x = \frac{(J_p + J_s) - 2J_m}{J_p - J_m} \qquad \text{(I)}$$

und $x \cdot 100$ als Volumenprozente der Blutkörperchen.

Notwendige Voraussetzung war dabei, daß keinerlei nennenswerte die Resultate der Methode störende Flüssigkeits- und Ionenverschiebungen zwischen Plasma und Blutkörperchen auftraten und keine Adsorption an die Blutkörperchenoberfläche stattfand. Aus Gründen, die der eine von uns (*Kaufmann*) an anderer Stelle näher dartun wird, müssen beide Proben als auch die Mischungen gleichmäßig behandelt werden, d. h. am besten durch Auffangen in paraffinierten Ausscheideröhrchen, Überschichten mit flüssigem wasserfreien Paraffin, 5—10 Min. dauerndem Zentrifugieren und Messen innerhalb weniger, längstens 30 Min. So allein erhält man brauchbare Resultate (s. Mitt. V).

Auch die Mikrovolumenbestimmung unter Verwendung von U-Röhrchen und Fingerbeerenblut ist mit einer von der einen von uns angegebenen Volumenpipette bei Untersuchungen am Menschen möglich. Die zur Verwendung gelangenden U-Röhrchen werden zunächst mit wenig flüssigem Paraffin beschickt, welches das Blut hinter sich zieht, die Glaswände benetzt und nach dem Aufstellen das Blut überschichtet. Die Kontrolle des Erythrocytenvolumens im „Capillarblut" soll Verschiebungen der roten Zellen innerhalb der Blutbahn, die zu täuschenden Folgerungen führen können, vermeiden helfen (siehe auch Mitteilung IV).

Zu den Versuchen haben wir uns selbstgeeichter $^1/_2$ ccm-Vollpipetten, die wir besonders anfertigen ließen, getrennt für Salzlösung und Blut bedient, um einen Pipettenfehler nahezu auszuschließen. Da die Unterschiede des Blutkörperchenvolumens vor und nach einer Injektion in den angegebenen Grenzen nur einige Prozente betragen, kam es auf größte Genauigkeit an. Es wurde deshalb bei den Verdünnungen je für Salzlösungen und Blut dieselbe Pipette gereinigt wieder verwandt. Die das Blut aufnehmende Pipette wurde, um sie von anhaftenden Resten des viscösen, schwerer auslaufenden Blutes zu befreien, 2 mal mit der Mischung nachgespült. Alsdann konnte man für beide Proben gleiche Mischungsverhältnisse erwarten oder doch zum mindesten einen gleichsinnigen, die Resultate keineswegs beeinträchtigenden Fehler. Dasselbe gilt für die Verwendung von Serum statt Plasma, die der Mangel an Hirudin notwendig machte. Der Zusatz gerinnungshemmender Salze hätte die Versuche nur kompliziert und die Ergebnisse verschlechtert (siehe auch Mitteilung V).

In gleicher Weise wie für die Salzserum- und Salzblutmischung mußte auch für die zur Anwendung gelangende Gummilösung nach-

gewiesen werden, daß sie keinerlei interferometrisch bemerkbar werdende Reaktion mit dem Plasma eingeht, die Abweichungen vom additiven Verhalten zeigte, und daß auch keine Veränderungen der Blutkörperchen im Sinne von Entquellung, Schwellung und Schrumpfung als auch keine Adsorption an deren Oberfläche stattfindet. Ersteres wird in Tab. 1 durch Verdünnungen und Mischungen des Gummis mit Citratplasma und Serum dargetan. Letzteres konnte am besten durch Volumenbestimmung wahrscheinlich gemacht werden. Ergab sich bei dieser Übereinstimmung des Volumens bei Ermittlung mit NaCl-, Ringer- und Normosallösung einerseits gegenüber der entsprechenden Gummisalzlösung andererseits, so war die praktische Brauchbarkeit erwiesen, da im Tierversuch nur relativ geringe Mengen mit der Gummilösung zur Mischung gelangen (Verhältnis der Massen!). Freilich lassen Reagenzglasversuche keine sicheren Schlüsse auf die Vorgänge im lebenden Organismus zu. Um auch diese Einflüsse möglichst auszuschalten, wurden die Proben bestimmte Zeit einer Brutschranktemperatur von 37,5° unterworfen. Tab. 2 zeigt, daß bei Anwesenheit von Blutkörperchen keinerlei Differenzen entstehen, und daß die Mischungen auch im Brutschrank keinerlei optisch wirksamen Veränderungen unterliegen. Fermentative Einflüsse des Blutes in vivo auf das injizierte Gummi anzunehmen, wäre in Anbetracht der kurzen Verweildauer bis zur 2. Entnahme und Messung gerade bei einem völlig art- und körperfremden Kolloid erzwungen, was a priori nicht für Traubenzucker gilt, mit dem wir auch Vorversuche unternommen haben.

Ist das in oben beschriebener Weise ermittelte Blutkörperchenvolumen eines Tieres vor der Injektion v_1, nach dieser v_2, so ist letzteres um so kleiner, eine je größere Menge Flüssigkeit zugeführt wird, resp. eine je kleinere Blutmenge vorhanden ist. Unter den vorangegangenen Prämissen muß aber, da das gesamte Blutkörperchenvolumen konstant bleibt, das Produkt aus der Blutmenge und dem Blutkörperchenvolumen pro Kubikzentimeter vor und nach der Injektion das gleiche Gesamtblutkörperchenvolumen, d. i. Gesamtblutkörperchengehalt, ergeben.

Ist X die Blutmenge vor und A das Volumen der Injektionsflüssigkeit, so gilt die Gleichung

$$X \cdot v_1 = (X + A) \cdot v_2 . \qquad \text{(II)}$$

Hieraus läßt sich X ermitteln:

$$X = \frac{A \cdot v_2}{v_1 - v_2} .$$

Diese Formel ist leicht verständlich und einfacher als eine von *Kottmann*[16b]) angegebene Berechnung, ergibt natürlich dieselben Werte. Sie gilt analog für die Blutkörperchenzahlen E_1 und E_2 insofern, als ihre Anzahl

gleichbleiben muß und lediglich eine Verdünnung in der Raumeinheit erfolgt. Es ist

$$X = \frac{A \cdot E_2}{E_1 - E_2}.$$

Tabelle 1.
Serumverdünnungen mit Salz- und Gummisalzlösungen. Temp. 18,0° C.

Art der Zusatzlösung	I.W. des Serums*)	I.W. des Zusatzes	Misch.-verhältnis von 2 : 3	I.W. der Mischg.	I.W. von 4 nach ½ Std. Brutschrank 37,5° C.	Diff. 5—4 ±	I.W. von 4 bei additivem Verhalten von 2 und 3 berechnet	Diff. 7—5 ±
1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	1627	—	—	—	1628	+ 1	—	—
3,5% Gummi	—	520	—	—	520	± 0	—	—
3% „	—	445	—	—	445	± 0	—	—
3% „ 0,9% NaCl . . .	1627	606	1 : 1	1105	1105	± 0	1105	± 0
3% „ „ . .	1627	606	2 : 1	1288	1292	+ 4	1286	— 2
3% „ „ . .	1627	606	4 : 1	1434	1429	— 5	1422	— 12
3% „ „ . .	1627	606	10 : 1	1535	135	± 0	1534	— 1
3% „ „ . .	1627	606	20 : 1	1579	1574	— 5	1578	+ 1
3% „ 0,9% Ringer . .	1627	576	1 : 1	1092	—	—	1090	— 2
3% „ 0,9% „ . .	1627	576	2 : 1	1262	—	—	1266	+ 4
3% „ 0,9% Normosal .	1627	613	1 : 1	1106	—	—	1109	+ 3
3% „ 0,9% „ .	1627	613	2 : 1	1285	—	—	1288	+ 3

Tabelle 2.
Blutkörperchenvolumenbestimmungen mittels Salz- und Gummisalzmischungen. Temperatur 18,0—18,2° C. I.W. des Serums 1626.

Art des blutverdünnenden Halbzusatzes	I.W. des Serums*)	I.W. des Zusatzes	I.W. der Mischg.	I.W. von 4 nach ½ Std. 37,5° C.	Diff. 4—5 ±	Berechnetes Bl.-K.-Volumen aus 4
1	2	3	4	5	6	7
0,9% NaCl-Lösung	1626	152	758	—	—	30,02**)
3% Gummi-, 0,9% NaCl-Lösung	1626	537	996	995	+ 1	30,03
Ringer-Lösung	1626	125	743	—	—	30,01
3% Gummi-Ringer-Lösung . .	1626	541	985	985	± 0	30,73
Normosal-Lösung	1626	157	763	—	—	29.78
3% Gummi-Normosal-Lösung .	1626	559	—	999	—	29,82

*) In sämtlichen Versuchen von Tabelle 1 und 2 ist das gleiche Blut (vom Aderlaß einer Hypertonie stammend) angewandt.

**) Die niedrigen Werte für das Volumen erklären sich aus der Verdünnung des defibrinierten Blutes mit dem Serum desselben Patienten; Verhältnis: 2 Teile Blut + 1 Teil Serum.

Wenn auch die Versuchsresultate in den folgenden Tabellen ergeben, daß eine Übereinstimmung der Erythrocytenzahlen nicht gewonnen wurde, so muß dazu bemerkt werden, daß durch die großen Mengen Gummis eine so starke Gerinnungsaktivität hervorgerufen wurde, besonders im Fall 7 unter Benutzung von Gelatine, daß die Erythrocytenzählung erschwert wurde und es häufig sofort nach Entnahme kaum noch gelang, Blutkörperchen mit der Pipette aus dem Zentrifugierröhrchen aufzusaugen, wobei einige völlig unwahrscheinliche Werte ausgezählt wurden. Vielleicht spricht hier die ganze Vorgeschichte der Tiere oder die Entnahme durch Herzpunktion mit. Die Bestimmung des Blutkörperchenvolumens mit den viel größeren Vollpipetten wurde nicht beeinträchtigt.

Um die dargestellten Methoden einer Kontrolle zu unterziehen, wurde die Blutmenge auch aus der Serumverdünnung berechnet. Die Ausschläge sind um so beträchtlicher, je größer die Differenz der Brechungsexponenten zwischen Serum bzw. Plasma und Infusionsflüssigkeit ist. Wir hatten auf die Erzielung großer Unterschiede Wert gelegt, sind aber jetzt der Ansicht, daß man bei der großen Empfindlichkeit des Interferometers auch mit wesentlich kleineren Infusionen brauchbare Werte bei der Plasmabestimmung erhält. Beim Menschen ist eine Infusion entsprechend $^1/_3$—$^1/_4$ der Blutmenge nicht anwendbar. Mit Reduzierung der Flüssigkeitsmenge fällt die starke Überlastung des Kreislaufs mit allen weiteren sich ergebenden, die Resultate vielleicht ungünstig beeinflussende Faktoren fort. Größte Meßgenauigkeit, Kenntnis der Methode sind dann besonders erforderlich.

Unter den im vorangehenden gemachten Voraussetzungen bewirkt die Infusion eine Dilution des Plasmas, die gemäß Tab. I und II der Mischungsregel folgt. Bestimmt man die Konzentration des Plasmas oder Serums J_p und der Gummilösung J_g, endlich die Konzentration, d. h. den Brechungsexponenten oder I.W. des Plasma-Gummigemisches nach der Infusion J_m, bezeichnet man mit A die Menge der Infusionsflüssigkeit, mit Y das gesuchte Gesamtplasma oder -serum, so ist wiederum nach der Mischungsproportion

$$Y \cdot J_p + A \cdot J_g = (A - Y) \cdot J_m \,, \qquad \text{(III)}$$

woraus folgt

$$Y = \frac{A \cdot (J_m - J_g)}{J_p - J_m} \,.$$

Ermittelt man (Formel I) das Blutkörperchenvolumen v_1, so ist $100 \cdot v_1$ das prozentische Volumen der Blutkörperchen. $1 - V_1$ das Plasmavolumen und entsprechend $100 \cdot (1 - V_1)$ sein Prozentgehalt vor der Injektion. Die Relation vom Blutkörperchen zu Plasma gilt aber auch für die gesamte Blutmenge. Nunmehr kann aus dem gefundenen

Gesamtplasma das Gesamtblutkörperchenvolumen Z und die Blutmenge, d. h. das gesamte Blut*volumen* X erhalten werden:

$$100 \cdot (1 - V_1) : 100 = Y : X - e ,$$

worin e die bei Beginn des Versuchs entnommene, nicht in die Mischung und Berechnung einbezogene Probe ist. Demnach ist

$$X = \frac{Y}{(1 - V_1)} + e . \qquad \text{(IV)}$$

Ist d_b das spezifische Gewicht des Blutes, d_p das des Plasmas, so ist

$$X \cdot d_b = X_d = \textit{Blutgewicht} \text{ und } Y \cdot d_p = Y_d = \text{Plasma}\textit{gewicht}. \qquad \text{(V)}$$

Die Berechnung der zugehörigen Gewichtsprozente ergibt sich hieraus für Blut- und Plasmamenge.

Es muß bemerkt werden, daß *de Crinis* bei seinen Mengenbestimmungen mit physiologischer NaCl-Lösung vollkommen übersehen hat, daß eine Eiweißverdünnung nur im Plasma statthaben kann. Dementsprechend hat er in seinen Versuchen nur das Plasmavolumen, nicht aber die Blutmenge berechnet. Wenn er trotzdem hohe Werte findet, glauben wir dies nach unseren Beobachtungen auf die schnelle Ausscheidung physiologischer Kochsalzlösung beziehen zu müssen. Der Effekt der Verdünnung ist dann geringer, gleichsam als wenn die Lösung zu einem großen Blutvolumen hinzugefügt wäre. Die stärkste Verdünnung hat bei der Infusionsmethode auch die größere Aussicht auf Richtigkeit, doch gilt das entsprechend dem Vorhergesagten nicht generell, so daß auch das Gegenteil vorkommen kann.

Für ersteren Fall ein Beispiel. 12. I. 1924. A., 54 Jahre, Pneumonia crouposa, Herzschwäche mit hochgradiger Stauung und livider Verfärbung an Kopf und Extremitäten; Aderlaß 230 ccm, Reinfusion von 500 ccm Normosal mit Adrenalinzusatz. Excitantien.

Blutbefund.

Zeit	Art der Entnahme	I.W.	1/3 Verdünnung mit 163 I.W. =	Bl.-K. Vol. %
9 Uhr 25 Min.	Fingerbeere	1572	584	57,4
9 „ 27 „	Vene	1573	601	54,9
9 „ 27 „ bis 9 „ 38 „	230 ccm Aderlaß			
9 „ 40 „	Vene	1573	602	54,8
9 „ 40 „ bis 10 „ 2 „	500 ccm Normosal-Adren.	163		
10 „ 2 „	Vene	1470	587	51,9
10 „ 5 „	Fingerbeere	1472	590	51,6
2 „ 13 „	Fingerbeere	1563		

Auffallend ist die Konstanz der Werte und die Übereinstimmung von Venen- und Capillarblut, die bei der hochgradigen Stauung wahrscheinlich durch gleiche CO_2-Spannung bedingt ist. Bei der langen Dauer der Injektion ist am Schluß ein großer Teil der Flüssigkeit ausgeschieden. Die Berechnung nach Formel I, III und IV ergibt einschl. 230 ccm mit 14,5 Litern Blut die nach Gleichung II mit 8,9 Litern völlig unmögliche Werte (s. auch i. folg.).

G. G., 18 Jahre, Gewicht 60 kg, erhält 100 ccm 3proz. Gummi-Ringerlösung, I.W. = 465, im Verlaufe von 25 Min. (wegen schlechten Einfließens). Serumkonzentration venös 1868, capillar 1869. Nach Injektion 1795. Die Halbverdünnung mit Ringer (Wert 134) ergibt nach Formel I ein Körperchenvolumen von 48,39%. Trotz der langen Dauer der Infusion ergibt die Rechnung eine Blutmenge von 6,65% des K. G., also einen nicht unwahrscheinlichen Wert.

Die Injektion wird schlecht vertragen. Patient bekommt einen Schüttelfrost, heftiges Erbrechen mit Durchfällen, Kopfschmerzen und Fieber bis 39,2. Nach 2 Tagen tritt ein Herpes labialis und schwere Stomatitis auf. Ganz allmähliche Besserung nach Ablauf einer Woche. Ähnliche weniger schwere Erscheinungen wurden mehrfach beobachtet.

Tab. 3—14 zeigt die Resultate der einzelnen Tierversuche, Tab. 15 gibt eine vollständige Übersicht.

Es herrscht gute Übereinstimmung hinsichtlich der ermittelten in engen Grenzen sich bewegenden Blutmengen sowohl was die Methode der Berechnung aus dem Blutkörperchenvolumen angeht, als auch die Bestimmung aus dem Verdünnungsgrad des Serums. Diese Konvenienz dürfte wohl kaum eine zufällige sein, sie könnte nur dann gute Resultate *vortäuschen*, wenn eine dem Einlauf an Brechung gleiche Flüssigkeit die Gefäßbahn bereits wieder verlassen hätte*). Die Methode erscheint uns sehr *geeignet im Tierversuch*, ist aber *beim Menschen nicht anwendbar wegen* der in einigen Fällen nicht vorauszusehenden unangenehmen *Nebenerscheinungen des Gummi arabicum*. Es muß deswegen ein unschädlicher Ersatz für dieses gefunden werden, wenn die sehr *einfache, nicht zeitraubende und mit geringsten Mengen Blut* arbeitende Methode Anwendung finden soll. Dann dürfte sie jeder anderen Methode ebenbürtig sein.

*) Die 3proz. Gummi-Salzlösung hat einen I.W. von rund 500, die Restrefraktion des Serums (Serum minus Eiweiß) beträgt rund 300. Unter der Annahme, daß Verschiebungen stattfinden, die gerade den Effekt der Plasmaverdünnung mit der Volumveränderung in Einklang brächten, in diesem seltenen Falle wäre ein Irrtum möglich. Bei der Verschiedenartigkeit der Änderung von Plasmakonzentration und Blutkörperchenvolumen können mithin die beiden Methoden gut zur gegenseitigen Kontrolle dienen.

Tierversuche.

Tabelle 3.

16. I. 1924. Kanin „Jungfer", Gewicht 2,970 kg. Erhält 50 ccm 1,5 proz. Gummi-arabicum-Lösung mit 0,9% NaCl; Dauer 12 (!) Min.; I.W. 288.

Zeit	Serum I.W.	Halb-verdünn. I.W.	Blutk.-zahl	Blutk.-Volum.	Eiweiß %*)	NaCl % g	Art und I.W. der Salzlösung zu 2. Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion . . .	1885	709	4,300	36,19	6,73	—	NaCl 0,9%
5 Min. nach der Injektion	1351	637	3,700	31,78	(5,55)	—	I.W. 150
$^1/_2$ Std. nach der Injektion	1415	685	—	26,71	(5,88)	—	

Tabelle 4.

21. I. 1924. „Mor", Gewicht 2,300 kg. Erhält 40 ccm 3 proz. Gi-Lösung mit 0,9 NaCl-Gehalt injiziert; Dauer 2 Min.; I.W. 513.

1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion	1574	679	5,700	37,97	6,68	0,741	NaCl 0,9%
3 Min. nach der Injektion	1377	642	4,440	33,33	(5,68)	0,682	I.W. 150
20 Min. nach der Injektion	1364	642	4,350	32,13	(5,61)	0,704	
Herzblut post mortem .	1368	—	—	—	—	—	

Tabelle 5.

22. I. 1924. „Hermelin", Gewicht 2,070 kg. Erhält 40 ccm 3 proz. *Gelatine* mit 0,9% NaCl; Einlaufszeit 3 Min.; I.W. 699.

1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion . . .	1614	724	3,850	35,60	6,88	0,663	NaCl;
3 Min. nach der Injektion	1424	699	2,290? Gerinnung!	—	(5,92)	0,617	I.W. 150
30 Min. nach der Injektion	1549	731	3,450	29,69	(6,55)	0,657	

Tabelle 6.

24. I. 1924. „Hermelin", Gewicht 1,950 kg. Erhält 40 ccm 3 proz. Gi.-Lösung mit 0,9% NaCl im Verlaufe von 4 Min.; I.W. 516.

1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion . . .	1596	721	3,740	34,86	6,0	0,662	NaCl;
3 Min. nach der Injektion	1358	695	2,860	29,88	(5,58)	0,714	I.W. 150
35 Min. nach der Injektion	1509	728	2,390	25,99	(6,35)	0,759	
$2^1/_4$ Std. nach d. Injektion	1503	729	2,900	25,19	(6,32)	0,711	

*) Die Werte nach der Infusion sind eingeklammert, da sie nur richtig wären, wenn Brechungsindex der Infusionsflüssigkeit der Restrefraktion (Serum minus Eiweiß) gleich wäre, sind also sämtlich zu hoch und nur untereinander vergleichbar.

Tabelle 7.

31. I. „Einhorn", Gewicht 2,190 kg. Erhält im Verlauf von 3 Min. 40 ccm 3 proz. Gummi-Ringer-Lösung; I.W. 503.

Zeit	Serum I.W.	Halbverdünn. I.W.	Blutk.-zahl	Blutk.-Volum.	Eiweiß %*)	NaCl % g	Art und I.W. der Salzlösung zu 2. Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion . . .	1477	669	4,750	32,30	6,19	—	Ringer;
2 Min. nach der Injektion	1296	614	2,970?	27,86	(5,27)	—	I.W. 122

Tabelle 8.

1. II. 1924. „Hermelin", Gewicht 1,920 kg. Erhält 40 ccm 3 proz. Gummi-Ringer-Lösung; Einlaufsdauer 3 Min.; I.W. 507.

1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion	1522	694	4,230	30,19	6,42	—	Ringer;
2 Min. nach der Injektion	1294	651	2,740	24,74	(5,26)	—	I.W. 119

Tabelle 9.

4. II. 1924. „Einhorn" werden in 2 Min. 40 ccm 3 proz. Gi.-Normosal-Lösung injiziert. Gewicht vor dem Versuch 2,120 kg; I.W. der Lösung: 566.

1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion	1579	716	4,411	35,34	6,70	—	Normosal;
1 Min. nach der Injketion	1352	650	3,289	29,49	(5,55)	—	I.W. 158

Tabelle 10.

4. II. 1924. „Schneehase", Gewicht 2,450 kg. Erhält innerhalb 2 Min. 40 ccm Gi.-Normosal-Lösung intrakardial injiziert; I.W. = 553.

1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion	1531	721	4,631	35,37	6,47	—	Normosal:
2 Min. nach der Injektion	1355	646	3,810	31,17	(5,57)	—	I.W. 158

Tabelle 11.

6. II. 1924. „Silber", Gewicht 3,490 kg, werden innerhalb 3 Min. 50 ccm 3 proz. Gi.-Normosal-Lösung injiziert; I.W. = 561.

1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion	1449	654	5,460	37,49	6,05	—	Normosal 158
$^1/_2$ Min. nach der Injektion	1284	642	4,450	?	(5,21)	—	

*) Die Werte nach der Infusion sind eingeklammert, da sie nur richtig wären, wenn Brechungsindex der Infusionsflüssigkeit der Restrefraktion (Serum minus Eiweiß) gleich wäre, sind also sämtlich zu hoch und nur untereinander vergleichbar.

Tabelle 12.

8. II. 1924. „Wiesel", Anfangsgewicht 1,850 kg, werden in $2^1/_2$ Min. 35 ccm 3 proz. Gi.-Normosal injiziert; I.W. 556.

Zeit	Serum I.W.	Halbverdünn. I.W.	Blutk.-zahl	Blutk.-Volum.	Eiweiß % *)	NaCl % g	Art und I.W. der Salzlösung zu 2. Bemerkungen
1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion	1479	700	3,780	29,27	6,20	—	NaCl;
1 Min. nach der Injektion	1299	641	3,130	25,38	(5,28)	—	I.W. 150

Tabelle 13.

8. II. 1924. „Hermelin", Gewicht 1,750 kg. Erhält in 3 Min. 40 ccm 3 proz. Gi.-Normosallösung; I.W. 561.

1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion	1705	773	3,930	33,15	7,33	—	NaCl;
1 Min. nach der Injektion	1453	697	3,030	27,65	(6,07)	—	I.W. 150

Tabelle 14.

11. II. 1924. „Einhorn", Gewicht 2,150 kg, werden innerhalb 2 Min. 40 ccm 3 proz. Gi.-Ringer-Lösung infundiert; I.W. 547.

1	2	3	4	5	6	7	8
Vor der Injektion	1570	711	4,280	32,13	6,66	—	Ringer;
1 Min. nach der Injektion	1365	648	3,270	27,48	(5,63)	—	I.W. 128

Zusammenfassung.

Auf Grund der praktischen Gültigkeit des Mischungsgesetzes für Gummisalzlösung und Blutserum wird eine Blutmengenbestimmung in zweifacher Modifikation angegeben.

1. Berechnung der Blutmenge aus der Veränderung des Blutkörperchenvolumens (Formel I) vor und nach der Injektion (II).

2. Ermittlung des Gesamtplasmas aus dem Verdünnungseffekt des Plasmas nach der Injektion (III). Das Gesamtplasma steht in einer aus dem Blutkörperchenvolumen sich ergebenden Relation zum Gesamtblutvolumen, das sich hieraus ergibt (nach Formel IV).

Gesamtblutvolumen × spez. Gewicht des Blutes = Blutgewicht.

Gesamtplasmavolumen × spez. Gewicht des Plasmas = Plasmagewicht (V).

Bei nicht vollständig gesunden Kaninchen betrug die Blutmenge 10,8—12,6% des Körpergewichts (nach 2). Die Bestimmungen nach

*) Fußnote siehe S. 452.

Tabelle 15.

Lfd. Nr.	Datum	Name des Tieres	Gewicht kg	Serum I. W.	Brechungsexponent *n*	Blutk. Volumen %	Blutk. Zahl Mill.	Serum Eiweiß %*)	Serum NaCl % g	Gesamtserum aus 5 ber.	Gesamtblutk. Vol. aus 6	Gesamtblut (aus 9 u. 10 +1,5) ×1,050	Ges.-Ser. % des K. G. kg	Ges.-Blut % des K. G. kg	Ges.-Blut aus Bl.-K. Vol.	Gesamtblut aus Erythra. Zahl	Injektion Menge ccm	Injektion Art
1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.
1.	16. 1.	Jungfer	2,970	1585	1,34754	36,19	4,30?	6,73		227	129	*376*	7,6	12,6	380	343(?)	50	1,5% Gi., 0,9% NaCl**)
2.	18. 1.	Silber	3,420	1610	1,34776	34,64	5,68	6,86	0,695	—	—	—	—	—	—	—		Inj. intramediastinal
3.	23. 1.	Silber	3,400	1563	1,34735	32,86	5,05	6,65	0,651	—	—	—	—	—	—	—	50	Inj. intramediastinal
4.	30. 1.	Silber	3,490	1449	1,34637	37,49	5,46	6,05		219	156	*396*	6,3	11,3	—	231	50	3% Gi.-Normosal
5.	19. 1.	Mövchen	2,840	1777	1,34919	35,03	5,89	7,68	0,725	—	—	—	—	—	—	—		Exitus b. d. Herzpunktion
6.	21. 1.	Mor	2,300	1574	1,34745	37,97	5,70	6,68	0,741	175	107	*298*	7,6	12,6	300	148	40	3% Gi., 0,9% NaCl
7.	22. 1.	Hermelin	2,070	1614	1,34779	35,60	3,85	6,88	0,663	153	85	*252*	7,4	12,1	—	—	40	3% Gelat. 0,9% NaCl
8.	24. 1.	Hermelin	1,950	1596	1,34763	34,86	3,74	6,80	0,662	142	76	*231*	7,3	11,8	253	137	40	3% Gi., 0,9% NaCl
9.	1. 2.	Hermelin	1,920	1522	1,34700	30,19	4,23	6,42		138	68	*219*	7,2	11,4	198	—	40	3% Gi.-Ringer
10.	8. 2.	Hermelin	1,750	1705	1,34857	33,15	3,93	7,33		141	70	*223*	8,2	12,7	213	142	40	3% Gi.-Normosal
11.	25. 1.	Einhorn	2,150	1469	1,34656	34,32	4,76	6,15		—	—	—	—	—	—	—		Schlauchdefekt
12.	31. 1.	Einhorn	2,190	1477	1,34661	32,30	4,75	6,19		175	83	*273*	7,9	12,5	266	—	40	3% Gi.-Ringer
13.	4. 2.	Einhorn	2,120	1579	1,34749	35,34	4,41	6,70		139	76	*228*	6,6	10,8	268	124	40	3% Gi.-Normosal
14.	11. 2.	Einhorn	2,150	1570	1,34741	32,13	4,28	6,66		148	70	*231*	6,9	10,8	248	137	40	3% Gi.-Ringer
15.	4. 2.	Schneehase	2,450	1531	1,34708	35,37	4,63	6,47		182	100	*298*	7,4	12,2	314	195	40	3% Gi.-Normosal
16.	6. 2.	Grauchen	2,140	1466	1,34651	32,95	4,77	6,14		—	—	—	—	—	—	—		Exitus d. Herztamponade
17.	8. 2.	Wiesel	1,850	1479	1,34662	29,27	3,78	6,20		144	60	*216*	7,8	11,7	241	176	35	3% Gi.-Normosal

*) Nach *Reiß*schem Verfahren, obgleich nicht feststeht, daß dieses auch für Kaninserum brauchbar ist.

**) 0,9% NaCl, Ringer und Normosal wurden als isotonisch betrachtet.

1 und 2 waren gut übereinstimmend, ebenso wiederholte Bestimmungen an denselben Tieren.

Die Methode ist für den Tierversuch brauchbar, bei kleineren Tieren unter Verwendung der Mikromethode geeignet, beim Menschen bestehen allerdings infolge der durch Gummi erzeugten Nebenerscheinungen Gegenindikationen.

Literatur.

[1]) *Abderhalden* u. *Schmid*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **66**, 120. — [2]) *Arnold*, *Carrier*, *Smith* and *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **56**, 313. — [3]) *Barcroft* u. *Morawitz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **93**, 223. — [4]) *Bayliss*, Americ. journ. of physiol. **24**. — [5]) *Behring*, Münch. med. Wochenschr. 1911. — [6]) *Beltz* u. *Kaufmann*, I., III.—V. Mitt. Zeitschr. f. klin. Med. 1924; II. Mitt. Zeitschr. f. Tuberkul. **41**, H. 4; Klin. Wochenschr. 1924. — [7]) *Cohnstein* u. *Zunz*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **42**. — [8]) *de Crinis*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **99**, 131. — [9]) *Frank* and *Benedict*, Journ. of laborat. a. clin. med. **6**. 1921, zit. Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. **20**. — [10]) *Gréhant* et *Quinquaud*, Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des sciences **94**, 1450, zit. nach *Morawitz*. — [11]) *Griesbach*, Dtsch. med. Wochenschr. 1921, S. 43. — [12]) *Haldane* and *Smith*, Americ. journ. of physiol. **25**. — [13]) *Kämmerer* u. *Waldmann*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **109**, 254. — [14]) *Kaufmann*, Klin. Wochenschr. 1924. — [15]) *Keith*, *Geraghty* and *Rowtree*, Arch. of int. med. **16**. 1919. — [16a]) *Kestner*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 1086. — [16b]) *Kottmann*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **54**, 356. — [17]) *Lee* and *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **56**, 328. — [18]) *Loewy*, Kongr.-Zbl. f. d. ges. exp. Med. **13**. 1920. — [19]) *McQuarrie* and *Davis*, Americ. journ. of physiol. **51**, 257. — [20]) *Meek* and *Gasser*, Americ. journ. of physiol. **47**, 302. — [21]) *Magnus*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **44**. — [22]) *Morawitz* u. *Siebeck*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **49** u. **59**. — [23]) *Nonnenbruch*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **91**, 216. — [24]) *Oerum*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **93**. — [25]) *Plesch*, Zeitschr. f. klin. Med. **63** u. **93**. — [26]) *Sander*, Arch. f. Anat. u. Physiol. (Physiol. Abt.) 1881, S. 471; zit. n. *Domarus*, Berlin 1921. — [27]) *Seyderhelm* u. *Lampe*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **30**, 403 u. 410; **35**, **41**. — [28]) *Smith*, Americ. journ. of physiol. **51**, 221; **53**, 136. — [29]) *Smith*, Brit. med. journ. 1907. — [30]) *Smith*, *Arnold* and *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **56**, 336. — [31]) *Valentin*, Zeitschr. f. Biol. **18**. — [32]) *Welker*, Prager Vierteljahrsschr. **4**, 145, 1854; zit. nach *Rosemann*, Lehrb. d. Physiol. 1919. — [33]) *Whipple*, Americ. journ. of physiol. **47**, 302. — [34]) *Zunz* u. *Plesch*, Biochem. Zeitschr. **11**.

(Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Universität Tübingen. — Vorstand: Prof. *O. Müller.*)

Über Capillarpuls.

Von

Privatdozent Dr. **W. Parrisius** und Dr. **Th. Boeckheler,**
Vol.-Ass. der Klinik.

(Eingegangen am 1. Dezember 1924.)

Jeder Arzt kennt das Symptom „Capillarpuls". Man versteht darunter die Erscheinung, daß die Pulswelle nicht an den kleinen Gefäßen erlischt, sondern sich bis in die Peripherie hinein fortsetzt; man sieht dabei synchron mit dem Pulsschlag eine z. B. am Nagel durch leichten Druck anämisch gemachte Stelle sich röten, oder man kann beobachten, wenn man durch Reiben der Stirnhaut eine Rötung derselben verursacht oder durch Streichen über die Brust mit einem harten Gegenstand eine „rote Dermographie" erzeugt hat, wie synchron mit dem Puls diese hyperämisierte Stelle über ihre Grenzen hin sich rhythmisch verbreitert und wieder aufs Ausgangsmaß verschmälert. Diese Beobachtung wurde erstmals von *Lebert* bei einem Fall von Aortenaneurysma und *Ascherson* bei einem Kranken mit Masern nach Scharlach gemacht, später dann von *Quincke* eingehend studiert und als allgemein gebräuchliche Untersuchungsmethode in die ärztliche Praxis eingeführt. Er fand Capillarpuls hauptsächlich bei Aorteninsuffizienz, so daß seit *Quincke* Capillarpuls als ein diagnostisch wichtiges Symptom bei diesem Klappenfehler allgemein bekannt ist. Seit man das Symptom einmal zu sehen gelernt hat, ist es nun durch eine ganze Reihe von Beobachtern (*Herz, Gläßner, Jürgensen*) auch bei anderen Kranken und sogar Gesunden „entdeckt" worden, z. B. bei Arteriosklerose, Hypertensionen, Nephritis, Fieber, Basedow und Vasoneurosen. Aus eigener eingehender Beschäftigung mit „Capillarpuls" können wir dies vollauf bestätigen. Capillarpuls ist etwas außerordentlich häufiges, wenn man darauf achtet. Namentlich bei Vasolabilen findet er sich ungemein oft und zwar nicht nur „verschwommen", wie *Jürgensen* schreibt, sondern wir sahen ihn bei Vasoneurotikern nicht selten so stark wie bei schwersten Aorteninsuffizien-

zen. Ja bei Gesunden kann er unter besonderen Bedingungen ganz deutlich auftreten: Wir saßen einst zu mehreren Assistenten an einem schwülen Vormittag im heißen Sommer im Kolleg, und alle miteinander konnten wir bei uns einwandfrei Capillarpuls nachweisen. Die Entstehung des Phänomens ist nach der Ansicht der meisten Forscher durch zwei Momente denkbar, wie schon aus einer Nebeneinanderstellung der verschiedenen Zustände, bei denen er auftritt (z. B. Aorteninsuffizienz, Vasolabile, Gesunde in Wärme), hervorgeht; das eine ist eine zentrale, im Herzen oder den großen Arterien gelegene Ursache wie der Klappendefekt bei Aorteninsuffizienz mit dem hieraus folgenden Pulsus celer und der Hypertrophie der linken Kammer, oder starke arterielle Hypertensionen; die andere Möglichkeit ist peripher gelegen in den feinsten Gefäßen, die wie bei Vasoneurotikern oder Gesunden unter besonderen Reizen ihre Weite ändern können. In einem Fall werfen die hypertrophische linke Kammer und Arterienmuskulatur die Blutwelle abnorm weit nach vorn, im anderen genügen normal starke Herzmuskulatur und arterieller Gefäßtonus, um die Blutwelle in die abnorm tonisierten und erweiterten periphersten Gefäße einströmen zu lassen. Wir werden das weiter unten noch näher ausführen.

Herz hat mit seiner Methode des Onychogramms die Bedeutung der Arteriolen beim Zustandekommen des Capillarpulses in feinsinniger Weise erkannt: sind sie eng, so zeigt seine Kurve auch bei weiten Capillaren nur die groben Ausschläge eines gleichzeitig aufgenommenen Sphygnogramms, sind sie weit, so zeigt das Onychogramm deutliche pulsatorische Zacken.

Seit wir nun in der Capillarmikroskopie eine Methode besitzen, die es uns gestattet, den Blutstrom in den peripherstenTeilen des Gefäßsystems zu beobachten, haben viele Forscher sich bemüht, festzustellen, wie weit die Pulswelle sich nach der Peripherie zu bei positivem Capillarpuls auswirkt, mit anderen Worten, ob wir in den Capillaren pulsatorische Blutströmung sehen oder nicht. *Weiß* und *Dieter* haben wohl als erste diese Beobachtung angestellt und die Frage bejaht. Ganz eingehend hat sich *Jürgensen* mit dem Problem befaßt und seine Beobachtungen in einer ausführlichen Arbeit mitgeteilt. Er kommt zu dem zunächst natürlich überraschenden Resultat, daß nicht in allen Fällen, wo wir bei makroskopischer Beobachtung Capillarpuls feststellen, pulsatorische Blutströmung in den Capillaren mikroskopisch zu sehen ist. Er unterscheidet deshalb zwischen echtem und Pseudocapillarpuls. Echten Capillarpuls nimmt er da an, wo er in den feinsten Capillaren pulsatorische Strömung sieht. Er findet ihn bei Aorteninsuffizienz, Nephritis u. a. „Pseudocapillarpuls" nennt er das Phänomen, wenn er makroskopisch zwar pulssynchrones Röten anämischer Nagelpartien usw.

sieht, aber im mikroskopischen Bild pulsatorisches Strömen vermißt. Er nimmt hierbei an, „daß die kleinsten Fingerarterien arteriosklerotisch verengt den freien Zufluß zu den Capillaren hemmen" und trotz kräftigster Arbeit des linken Ventrikels und verminderter Elastizität der großen Gefäße der Stoß in den kleinsten Arterien abgefangen wird, und nur noch ausreicht, um makroskopisch das pulsatorische Röten zu erzeugen und mikroskopisch „das gesamte Capillarfeld synchron mit dem Radialpuls zu verschieben". Er findet dies Symptom des Pseudocapillarpulses besonders bei Arteriosklerosen mit Hypertonie. Bei einigen Fällen von Aorteninsuffizienz vermißt er mikroskopisch pulsatorische Strömung in den Capillaren und nimmt als Ursache hierfür „ungenügende Funktion der vis a tergo (linker Ventrikel)" an.

Der Kürze halber möchten wir in Folgendem das makroskopisch sichtbare Phänomen des Capillarpulses Makrocapillarpuls nennen, die pulsatorische Strömung in den Capillaren, die wir im Mikroskop beobachten können, Mikrocapillarpuls.

Eine ganze Reihe von Autoren hat sich mit dem Mikrocapillarpuls befaßt. Sie teilen sich ausgesprochen in zwei Lager: die einen stimmen *Jürgensens* Beobachtungen zu, die anderen lehnen das Vorkommen von Mikrocapillarpuls ganz entschieden ab. Zur ersten Gruppe gehören *Tigerstedt*, *Freeländer* und *Lenhardt*, *Kaufmann*, *Groedel* und *Hubert*.

Kaufmann findet bei arteriellen Hypertensionen sowohl echten Mikrocapillarpuls als auch Pseudocapillarpuls *Jürgensens*. Sehr interessant ist, daß dieser Pseudocapillarpuls, bei dem also Makrocapillarpuls besteht, im Mikroskop aber nur das gesamte Gesichtsfeld pulsatorisch erschüttert wird, nach Gaben von Nitroglycerin erlischt. *Jürgensen* nahm ja an, daß die arteriosklerotisch verengten Arteriolen die Pulswelle brechen und nicht in die Capillaren einschießen lassen. *Kaufmanns* Beobachtungen mit dem gefäßerweiternden Nitroglycerin könnten als Stütze dieser Theorie aufgefaßt werden: das Mittel erweitert die Arteriolen, und somit fällt die Sperre weg (die allerdings nicht nur organisch im Sinne *Jürgensens*, sondern funktionell spastisch gedacht werden muß). Die Blutwelle wird nun nicht mehr an der Peripherie gebrochen und verschiebt damit auch nicht mehr das Gesichtsfeld. Allerdings sollte man erwarten, daß jetzt Mikrocapillarpuls auftritt. Das ist aber nach *Kaufmanns* Mitteilungen nicht der Fall.

Groedel und *Hubert* sahen auch Mikrocapillarpuls und halten es für im Bereich der Möglichkeit liegend, daß aus dem Fehlen von Mikrocapillarpuls bei Aorteninsuffizienz auf Kompensation bzw. aus seinem Auftreten auf Dekompensation geschlossen werden könne, wenn weitere Untersuchungen ihre bisherigen Resultate bestätigen. Sie stellen sich also damit nach ihren eigenen Worten in Gegensatz zu *Jürgensen*, der

das Fehlen von Mikrocapillarpuls gerade für ein Zeichen von Dekompensation, sein Vorhandensein für ein Symptom von guter Herzkraft bei Aorteninsuffizienz hält. *Groedel* und *Hubert* halten das Auftreten von Mikrocapillarpuls deshalb für Dekompensation beweisend, weil die „Drosselungsfähigkeit der Präcapillaren nachlasse". So ganz unüberbrückbar scheint mir der Gegensatz nicht: *Jürgensen* ist zu einseitig auf zentrale, *Groedel* und *Hubert* auf periphere Genese des Capillarpulses eingestellt. Das Fehlen von Mikrocapillarpuls kann sowohl durch stark verminderte Vis a tergo, als auch durch gut funktionierende Arteriolensperre erklärt werden. Das wird von Fall zu Fall verschieden sein. Aus dem Fehlen der Arteriolensperre auf Dekompensation des Kreislaufs zu schließen, ist zum mindesten nicht landläufig, und wenn wir die funktionell nervösen Tonusschwankungen im peripheren Gefäßgebiet genügend kennen, auch gewagt. Im übrigen finden *Groedel* und *Hubert* auch bei Kreislaufstörungen ohne Aorteninsuffizienz organischer Natur (Myokarditis, Arteriosklerose, Nephrosklerose) und solchen nervöser, vasomotorischer Genese Mikrocapillarpuls und kommen hiernach zu dem Schluß, daß „Mikrocapillarpuls das Resultat peripher gelegener Kreislaufstörungen sei". Daß dem so sei, beweist nach ihrer Auffassung sein Auftreten bei hohem Fieber. „Die Herzkraft liegt darnieder, der Vasomotorentonus ist herabgesetzt, die kleinen Arterien und Arteriolen sind gelähmt, und je stärker der Vasomotorenkollaps, um so häufiger ist der Mikrocapillarpuls". Ganz unwidersprochen dürfte diese letzte Anschauung wohl nicht bleiben. Auch hier haben wir wieder einzuwenden, daß *Groedel* und *Hubert* zu einseitig die „periphere Komponente" berücksichtigen. Auch bei gutem Vasomotorentonus ist Capillarpuls denkbar, wenn nur die vis a tergo genügend groß ist. Die Ursache des Capillarpulses ist wohl sicher nicht nur peripher, sondern, wie Eingangs bereits ausgeführt, teils peripher, teils aber sicher auch zentral bedingt. *Lumbal* (zit. nach *Secher*) sieht Pulsation in den Capillaren der Lippe, ohne solche in den Hautcapillaren beobachten zu können.

Zahlreiche Autoren leugnen das Vorkommen von Mikrocapillarpuls. *Boas* konnte bei einer größeren Zahl von Fällen mit ausgeprägtem klinischem Makrocapillarpuls nie Mikrocapillarpuls beobachten. Er behauptet geradezu, daß *Jürgensen* eine optische Täuschung unterlaufen sei, infolge rhythmischer Pulsation des gesamten Gesichtsfeldes finde eine Bewegung in den Brennpunkt herein und aus ihm heraus statt, wodurch leicht pulsatorische Bewegung vorgetäuscht werden könne.

Secher hat nie Mikrocapillarpuls gesehen, auch nicht nach Erweiterung der Capillaren durch Einatmung von Amylnitrit; *v. d. Speck* ebensowenig (zit. nach *Secher*), *Hisinger Jägerskiöld* kann gleichfalls bei 29 Fällen teils von Aorteninsuffizienz, teils von Muskelfehlern mit

positivem Makrocapillarpuls nur einmal Mikrocapillarpuls finden. *Fischl*, der die Entstehung des Capillarpulses ins Präcapillarsystem verlegt und den Hoyerschen Kanälen eine große Bedeutung dabei zuerkennt, hat Mikrocapillarpuls nie gesehen.

Um eine persönliche Stellung zu der Frage: Mikrocapillarpuls oder nicht, zu gewinnen, haben wir nun eine ganze Reihe von Patienten mit positivem Makrocapillarpuls der mikroskopischen Untersuchung unterzogen und bringen zunächst in Tabellen unsere Resultate.

Aus diesen Tabellen geht zunächst hervor, wie häufig Makrocapillarpuls auch bei Patienten ohne Aorteninsuffizienz ist, besonders weisen wir hierbei auf die Vasoneurotiker hin. Zweitens ersehen wir aus den Tabellen, daß wir in Fällen selbst von stärkstem Makrocapillarpuls nie Mikrocapillarpuls gesehen haben. Die angeführten Aorteninsuffizienzen waren zum Teil kompensiert, zum Teil dekompensiert. Die Tabellen enthalten durchaus nicht etwa alle Fälle, die wir untersucht haben, sondern aus einer größeren Zahl nur diejenigen, bei denen das Phänomen Makrocapillarpuls eindeutig stark positiv gewesen ist. Auch

Tabelle 1. *Aorteninsuffizienz. Nephritis.*

Name	Krankheit	R. R.	Puls	Makro cp.	Mikro cp.	Bemerkungen
1. *M. K.*, 53 J.	Aorten-insuffizienz	140/60	celer et alt.	+++	—	Capillarform o. B., etwas weit, gut gefüllt. Strömung rasch, Pulsation des ganzen Gesichtsfeldes.
2. *Fr. D.*, 50 J.	Aorten-insuffizienz	158/58	celer et alt.	+++	—	Capillarform o. B., venöse Capillarschenkel weit, mittl. Strömungsgeschw., Pulsation des ganzen Gesichtsfeldes.
3. *O. Z.*, 25 J.	Aorten-insuffizienz mit Anämie	130/30	celer et alt.	+++	—	Lange Capillaren, teilweise Teppichklopfer und 8er-Touren. Starke Pulsation des Gesichtsfeldes.
4. *N. St.*, 45 J.	Aortitis luetica Wa. +++	155/50	celer et alt.	+++	—	Capillarform o. B., Ström. rasch, gelegentlich langsamer, dann Plasmalücken und Stasen.
5. *H. St.*, 35 J.	Aorten-insuffizienz	145/65	wenig celer	+++	—	Vereinz. Teppichklopfer, sonst o. B. Strömung wechselnd.
6. *M. R.*, 15 J.	Nephritis	155/79	o. B.	+++	—	Starke Schlängel. der Cap., verschieden in der Weite, Strömung meist rasch.

Tabelle 2. *Arteriosklerose und Hypertension.*

Name	Krankheit	R. R.	Makro cp.	Mikro cp.	Bemerkungen
7. *A. L.*, 64 J.	A. S.	225/130	+++	—	Capillare langgestreckt, teilweise 8er-Touren, körnige Strömung, häufig Stasen, Pulsation des Gesichtsfeldes.
8. *W. Sch.*, 47 J.	A. S.	220/120	+++	—	Einz. Teppichkl., 8er-Touren Strömung rasch.
9. *Chr. B.*, 68 J.	A. S.	170/100	+++	—	Capillare o. B., körnige Strömung, Pulsation des Gesichtsfeldes.
10. *K. M.*, 54 J.	A. S.	165/85	+++	—	Capillare lang, vielfach knäuelartig verschlungen, weit, Pulsation des Gesichtsfeldes.
11. *M. L.*, 56 J.	Apoplexie	205/140	+++	—	Capillare o. B., rasche Strömung. Auf gelähmter Seite dieselben Verhältnisse wie auf gesunder Seite.
12. *P. Gr.*, 48 J.	A. S. Hy.	170/98	+++	—	Capillare lang, weit; langsame Strömung, Stasen.
13. *M. M.*, 52 J.	A. S.	175/100	+++	—	Teppichkl. und Anastomosen, Strömung rasch; Blutaustritte.
14. *Fr. H.*, 54 J.	A. S.	175/100	+++	—	Capillare o. B., Pulsation des Gesichtsfeldes.

Tabelle 3. *Basedow, Ikterus, Fieber.*

Name	Krankheit	R. R.	Puls	Makro cp.	Mikro cp.	Bemerkungen
15. *S. O.*, 38 J.	Basedow	128/68	104	+++	—	Capillare weit, o. B., Strömung rasch, in einzelnen Cap. langsamer; systol. Geräusche über allen Ostien.
16. *H. G.*, 30 J.	Basedow	123/70	108	+++	—	Capillare o. B. weit, Strömung jagend, in einzelnen Capillaren langsamer.
17. *D. H.*, 20 J.	Ikt. hämolyt	130/70	84	+++	—	Capillare o. B., Strömung langsam, Hin- und Herpendeln der Blutsäule zeitweise.
18. *A. B.*, 23 J.	Ikt. grav. Temp. 38,2	108/15!	150	+++	—	Traubenzucker; NaCl-Infusionen; Teppichklopfer, Strömung teils rasch, teils langsam.

Tabelle 4. *Vasoneurosen.*

Name	Krankheit	R. R.	Makro cp.	Mikro cp.	Bemerkungen
21. *M. Bl.*, 19 J.	leicht aufgeregt	108/60	+++	—	Vasoneurot. Capillare; Strömung rasch, schwankend.
22. *T. B.*	Vasoneurose	120/72	+++	—	Vereinz. 8er-Touren u. Teppichklopfer. Capillare weit, Strömung rasch, wechselnd.
23. *E. H.*, 22 J.	Vasoneurose	102/50	+++	—	Capillare o. B., Strömung rasch.
24. *W. S.*, 24 J.	Vasoneurose	120/75	+++	—	Vereinz. 8er-Touren u. Teppichklopfer, sonst o. B. Strömung wechselnd.
25. *E. K.*, 18 J.	Vasoneurose	125/72	+++	—	Z. Tl. vasoneurot. Capillare, träge Strömung.
26. *W. P.*	Vasoneurose	122/78	+++	—	Capillare o. B., Strömung rasch.
27. *H. H.*, 29 J.	Vasoneurose	112/72	+++	—	Capillare o. B., Strömung rasch.
28. *H. M.*,	Vasoneurose	114/67	+++	—	Capillare o. B., Makrocp. sehr schwankend in seinem Auftreten.

unter unserm übrigen, in den Tabellen nicht aufgeführten Material haben wir nie Mikrocapillarpuls gesehen. Wir haben dann, um noch mehr Material zu bekommen, versucht, bei Vasolabilen durch Reize verschiedener Art Makrocapillarpuls zu erzeugen; und es ist uns dies durch Gaben von Bohnenkaffee, schweren Zigarren und durch Wärmeapplikation auch gelungen. Wie das theoretisch im einzelnen zu erklären ist, ob mehr durch Tonuszunahme in den großen Gefäßen und Anregung der Herzkraft, oder durch Tonusabnahme peripher, darüber möchten wir uns des Näheren hier nicht äußern, weil das vorläufig nicht mit aller Sicherheit möglich ist. Bekannt ist ja z. B., daß Coffein am Gefäßsystem in verschiedener Weise angreifen kann, und es lassen sich daher alle möglichen zentralen und peripheren Kombinationen in der Wirkungsweise der Reize (oder besser gesagt Eingriffe) erdenken. Auch in allen diesen Fällen von künstlich hervorgerufenem Makrocapillarpuls vermißten wir Mikrocapillarpuls.

Waren wir nun nach unseren recht zahlreichen Versuchen geneigt, uns auf die Seite der Verneiner des Vorkommens von Mikrocapillarpuls zu schlagen, da machten wir zufällig eine Beobachtung, die uns erneut zu weiteren Untersuchungen anspornte: Wir sahen bei einer vasoneurotischen Patientin in einer geradezu aneurysmatisch erweiterten

Capillare mit weitem arteriellen Schenkel deutlich pulsierende Strömung im Rhythmus des Radialpulses. In unmittelbar benachbarten Capillaren herrschte teils Stase, teils langsame, mehr oder weniger körnige Strömung. Nachdem wir uns so durch eigenen Augenschein davon überzeugt haben, gibt es für uns darüber keinen Zweifel mehr, daß Mikrocapillarpuls vorkommen kann. Es fragt sich nur, unter welchen Bedingungen tritt er auf? In unserem Falle pulsierte das Blut nur in einer einzelnen Capillare, im benachbarten dagegen nicht. Ähnliches hat *Jürgensen* auch gelegentlich beobachtet. Da nun aber immer mehrere Capillaren aus einer und derselben Arteriole entspringen, können, wie wir in einer früheren Arbeit über die Autonomie des Capillarsystems dargelegt haben, Strömungsanomalien, die nur in einer einzelnen, nicht aber in den ihr benachbarten Capillaren beobachtet werden, ihren Ursprung nicht irgendwelchen Änderungen in der gemeinsamen mütterlichen Arteriole verdanken. Sondern es müssen vielmehr dafür örtliche Veränderungen in der Capillare selbst verantwortlich gemacht werden. Da ist in unserem Falle nun in erster Linie an den weiten arteriellen Schenkel zu denken. Während der normale enge arterielle Schenkel der Schwestercapillaren die Pulswelle hemmt, dringt sie in den erweiterten arteriellen Schenkel der einen beschriebenen Capillare ein und gestattet uns nun im Mikroskop pulsatorische Strömung in ihr zu sehen. Nach dieser Beobachtung liegt in diesem besonderen Falle die „Sperre" für die pulsatorische Strömung in den arteriellen Capillarschenkeln, also noch weiter vorn, als die bisherigen Autoren annahmen, die sie in die präcapillaren Arteriolen verlegten. Vorbedingung in unserem Falle ist allerdings, daß das ganze präcapillare Arteriolensystem von der Pulswelle durchschlagen wurde.

Einer Anregung unseres Kollegen *Heimberger* folgend, gingen wir dazu über, am Oberarm eine leichte Stauung durch Aufblasen einer Riva-Roccimanschette auf 60—80 mm Hg. hervorzurufen. Wir wollten auf physikalischem Wege eine Gefäßerweiterung erzeugen, die chemisch bisher nicht in genügender Weise gelungen war: Nitroglycerin hatte nach Beobachtungen von *Schickler* und *Mayer-List* keine pulssynchrone Strömung in den Capillaren zur Folge, nach den experimentellen Versuchen von *Kaufmann* (s. o.) löst es nur die Sperre der Arteriolen, die für den Pseudocapillarpuls *Jürgensens* verantwortlich gemacht wird. Einatmen von Amylnitrit hatte in *Sechers* Untersuchungen nicht den beabsichtigten Effekt von Mikrocapillarpuls. Vielleicht greifen die Nitrite nicht peripher genug oder nicht in genügender Stärke an.

Mit der Stauung nun hatten wir vollen Erfolg. Unter ihrem Einfluß erweitern sich die Capillaren und zwar sowohl der venöse als auch der

arterielle Schenkel. Die Strömung wird langsamer, körnig, und in zahlreichen Fällen sahen wir jetzt deutlichen Mikrocapillarpuls. Auch die oben erwähnte Vasoneurotika, die ohne Stauung nur in einer einzelnen Capillare mit spontan weitem arteriellen Schenkel pulsatorische Capillarströmung zeigte, bekam nach Stauung in den benachbarten Schwesterschlingen ebenfalls Mikrocapillarpuls. Nachträglich ersahen wir aus der Literatur, daß vor uns schon *Neumann* diesen Mikrocapillarpuls bei Stauung gesehen und beschrieben hat. Diese doppelte und unabhängig voneinander gemachte „Entdeckung" gibt beste Gewähr für die Richtigkeit der Beobachtung. Wir erklären uns die Tatsache so, daß normalerweise der enge arterielle Schenkel der Papillarcapillaren keine pulsatorische Strömung zuläßt; durch Stauung erweitern sich auch die zuführenden arteriellen Schenkel, und wohl auch die präcapillaren arteriellen Plexus, und die Blutwelle strömt nun ungehindert pulssynchron ins Capillarsystem ein.

Überblicken wir die gesamte Literatur über Capillarpuls und unsere eigenen Befunde, so stellt sich uns jetzt die ganze Frage folgendermaßen dar:

Normalerweise bricht sich die von normaler Herzkraft in normal tonisierte Arterien ausgeworfene Blutwelle an den normal engen Präcapillaren oder Arteriolen. Wie sehen in diesem Falle weder Makro- noch Mikrocapillarpuls. Diese „Sperre" scheint uns eine sehr weise Schutzvorrichtung zu sein, die die Natur dem Capillarsystem vorgeschaltet hat. Denn pulsatorischer Blutstrom wäre dem gleichmäßigen Stoffaustausch in den Capillaren zwischen Blut und Gewebe sehr hinderlich, wie etwa Flut und Ebbe des Meeres dem Löschen eines Dampfers in ungeschütztem Hafen. Ändert sich der Kreislaufmechanismus nun erstens zentral wie bei Aorteninsuffizienzen (Klappendefekt und Muskelhypertrophie) oder durch Hypertension der großen Gefäße, so brandet die Blutwelle energischer gegen den Damm in den Präcapillaren. Die Pulswelle vermag nun unter dieser erhöhten vis a tergo in das Präcapillarsystem einzudringen, wir sehen Makrocapillarpuls. Wie weit die Pulswelle in die nach *Spalteholz* anatomischen Forschungen in mehreren subpapillären Schichten netzförmig angeordnete Plexus vordringt, wird einmal von der Höhe der vis a tergo, und zum andern vom Widerstand der Arteriolen abhängen. Sind diese in den oberen (letzten präcapillären) Schichten arteriosklerotisch verengt, so wird der Anprall eher ein Verschieben des gesamten Capillarfeldes mit sich bringen (Pseudocapillarpuls *Jürgensens*), als wenn der Stoß von elastischen, gut tonisierten Gefäßchen schließlich aufgefangen wird. Die Blutwelle brandet nun weiterhin an einen letzten Schutzdamm, den die Capillaren im Tonus ihrer arteriellen Schenkel besitzen. Hält dieses Bollwerk stand, so sehen wir nur Makrocapillarpuls, aber mikroskopisch kein

pulsatorisches Strömen von Blut in den Capillaren selbst. Sind dagegen, einerlei durch welche Einflüsse, diese arteriellen Schenkel weit, so dringt die Pulswelle vor bis in die äußerste Peripherie, wir sehen dann auch Mikrocapillarpuls. Dieser scheint aber nur sehr selten vorzukommen. Eine weitere Entlastung hat das peripherste Capillarsystem durch die sogenannten derivatorischen Kanäle Hoyers, die unmittelbaren arteriovenösen Anastomosen. In einzelnen Fällen scheint durch sie die unter erhöhter vis a tergo gegen die Peripherie vorgeschleuderte Pulswelle auszuweichen. Sie erzeugt dann den von *Quincke* beschriebenen zentripetalen Venenpuls.

Soweit die Verhältnisse bei zentraler Störung. Zweitens ist nun auch der Fall denkbar, daß bei unveränderter zentraler vis a tergo durch rein peripher gelegene Störungen das gleiche Resultat zustande kommt: Läßt der normale Tonus der Präcapillaren unter nervösen (Vasoneurose) oder infektiös toxischen (Fieber) Einflüssen oder auf Reize physikalischer (Wärme) oder chemischer Natur (Nikotin, Coffein usw.) nach, werden also die subpapillären Gefäßbahnen abnorm weit, so ist der „Damm" weggeräumt oder anders ausgedrückt, die Arteriolensperre aufgehoben, und es dringt nun die Pulswelle ungehemmt abnorm weit nach vorn. Ob hierbei nur Makro- oder auch Mikrocapillarpuls auftritt, hängt vom Zustand des arteriellen Capillarschenkels ab.

Wir sehen also, eine wie komplexe Größe der Begriff „Capillarpuls" ist, wie viele Faktoren zusammenkommen müssen, damit wir mikroskopisch pulsatorisches Strömen des Blutes in den äußersten Capillaren erkennen können. Und wenn wir die außerordentlich komplizierten Tonusverhältnisse im peripheren und periphersten Gefäßgebiet berücksichtigen, wenn wir bedenken, daß arterieller Blutdruck und Capillardruck durchaus nicht immer gleichsinnig gefunden werden (in allerneuster Zeit ist dies wieder entsprechend den ersten Angaben unserer Klinik von *Grzechowiak* und von *Nevermann* bestätigt worden), so werden wir verstehen, daß verschiedene Untersucher zu so widersprechenden Resultaten kommen konnten[1]).

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur:* Nach Drucklegung obiger Ausführungen kam noch eine Arbeit von *Boas* (Clinical ‚Capillary-Pulsation', Heart Vol. XI, Nr. 1, 1924, pag. 57) in unsere Hand, in der er Lumbal zitiert, der an der Lippe echten Capillarpuls beobachtet hat. *Boas* selbst berichtet von 2 Fällen, bei denen an der Lippe Mikrocapillarpuls zu sehen war, während er an den sonstigen Beobachtungsstellen (Stirn und Finger) keinerlei pulssynchrone Strömung feststellen konnte. — Der Grad der Rötung der Haut ist, wie er meint, nicht eine Funktion der Capillaren, sondern der subpapillären Plexus. Dieselben Verhältnisse gelten auch für den Capillarpuls, wo systolisches Erröten und diastolisches Erblassen der Haut beobachtet werde. „Die subpapillären arteriellen und venösen Gefäße bestimmen in der Hauptsache die Änderung der Hautrötung."

Literatur.

Boas, Arch. of intern. med. **29**, 763. 1922. — *Freeländer-Lenhardt*, Arch. of intern. med. **29**, 12. 1922; zitiert nach *Secher*. — *Glaessner*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **97**. — *Groedel* und *Hubert*, Zeitschr. f. klin. Med. **100**, Heft 1/4, S. 61. — *Hisinger-Jägerskiöld*, Acta med. scandinav. Suppl. **7**, 337. — *Jürgensen*, Zeitschr. f. klin. Med. **81**, 36. 1915. — *Jürgensen*, Zeitschr. f. klin. Med. **86**, 410. 1918. — *Kaufmann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **43**, Heft 1/2, S. 141. 1924. — *Naumann*, Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 32 und 35. — *Parrisius*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 41, S. 1881. — *Schickler* und *Mayer-List*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 33. — *Quincke*, Berl. klin. Wochenschr. **5** und **27**. — *Secher*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 4. — *Weiss* und *Dieter*, Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 1920, Heft 23.

(Aus der Universitäts-Frauenklinik Berlin. — Direktor: Geh.-Rat *Bumm*.)

Wirkung der Autovaccine auf das Blutbild.

Von

Dr. Ernst Martin Fuß,

a. pl. Assistenzarzt der Klinik.

(Eingegangen am 1. Dezember 1924.)

Gelegentlich der Injektion von Autovaccine in die Blutbahn sahen wir in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bedeutende Reaktionen auftreten. Etwa $^1/_2$—1 Stunde nach der intravenösen Injektion setzte häufig — in etwa 70% der Fälle — ein starker Schüttelfrost ein, der ungefähr $^1/_4$ Stunde anhielt. Gleichzeitig klagten die Patientinnen über Kopfschmerzen und Schmerzen an allen möglichen „wunden Punkten" des Körpers, d. h. an locis minoris resistentiae, an denen sich früher einmal Entzündungen abgespielt hatten, also alten fixierten Retroflexionen, Adnexverwachsungen, intraabdominellen Operationsnarben, Magen-Darmaffektionen, Ischias usw. In seltenen Fällen waren die Reaktionen so stark, daß eine allgemeine Prostration, besonders mit Daniederliegen des Kreislaufs, erfolgte, die sich zwar durch entsprechende Therapeutica schnell beseitigen ließ, aber doch zur Abbrechung der Vaccination Veranlassung gab. Auf der anderen Seite sahen wir Fälle, die lediglich mit einem leichten Temperaturanstieg — zuweilen sogar erst am nächsten Tage — und wiederum andere, die auf sämtliche Reaktionen gar nicht reagierten.

Das klinisch bedeutendste Reaktionssymptom ist der Schüttelfrost. Mit ihm insbesondere wollen wir uns näher befassen, und zwar soll uns die Frage interessieren, ob mit den Schüttelfrösten auch eine Veränderung des weißen Blutbildes erfolgt.

Zu diesem Zwecke wurde nun zunächst so vorgegangen, daß das Blutbild vom Beginn der Injektion bis zum Frost in Intervallen von 20 Min. untersucht wurde. Es zeigte sich, daß im wesentlichen bis zum Beginn des Frostes kaum Veränderungen festzustellen waren.

Benutzt wurde zur Klassifizierung der weißen Blutzellen das Schillingsche Hämogramm.

Hämogramm 1[1]).

Zeit	Zahl	B.	E.	Mbl.	Pr.	M.	J.	St.	S.	Gr. + kl. L.	Mon.	Reizf.	Bemerkungen
5 Uhr 30 Min.	7500	1	7	1	—	—	6	14	32	12 + 18	8	1	Ante inject.
5 Uhr 50 Min.	7600	—	9	1	—	—	7	9	35	16 + 17	6	—	
6 Uhr 10 Min.	7400	0,5	10	—	—	—	7	12	33	12,5 + 20	5	—	
6 Uhr 25 Min.	5600	1	15	—	—	—	10	11	21	10 + 29	3	—	Frostbeginn

Jedoch der Umstand, daß gewöhnlich erst unmittelbar am Schluß des Frostes der Anstieg der Temperatur einsetzte und eine Viertelstunde später seinen Höhepunkt erreichte, ließ vermuten, daß auch die fraglichen Blutveränderungen vielleicht erst nach dem Frost herauskommen würden. So wurden denn in Abständen von weiteren 30 Min. zunächst bis zu 2 und 3 St. nach Frostende, die Untersuchungen fortgesetzt. Das Ergebnis war, daß in allen Fällen kurz vor oder vom Frostende an beginnend eine stetig zunehmende neutrophile Linksverschiebung mit auffallend hohen Prozentzahlen der Jugendlichen und gleichzeitig ein Absturz der prozentualen und absoluten Werte für die Lymphocyten und Monocyten, meist auch für die Eosinophilen, eintrat. Der Höhepunkt der Veränderungen lag $1-1^1/_2$ St. nach dem Ende des Schüttelfrostes. Von da ab begann die Inversion in der Blutbildkurve. Im Verfolg der Untersuchungen interessierte es auch, den Zeitpunkt festzustellen, zu dem das Blutbild wieder dem anfänglichen vor der Injektion glich. Es zeigte sich, daß dieser Zeitpunkt für gewöhnlich etwa 10 bis 16 St. nach dem Ende des Schüttelfrostes erreicht ist. Als Beispiel diene nur die eine Kurve:

Hämogramm 2.

Zeit	Zahl	B.	E.	Mbl.	Pr.	M.	J.	St.	S.	Lymph.	Mon.	Reizf.	Bemerkungen
9 Uhr	89000	—	2	1	—	—	4	17	48	2 + 13	14	—	Ante inject.
10 Uhr 15 Min.	60000	—	1	—	—	—	53	16	20	1 + 8	1	—	Frostende
11 Uhr	45000	—	—	—	—	1	62	14	12	3 + 6	1	1	
12 Uhr 30 Min.	40000	—	—	+	—	—	25	27	44	0 + 1	2	1	
6 Uhr 15 Min.	210000	—	+	—	—	—	19	32	42	1 + 2	4	—	
8 Uhr 15 Min.	180000	—	+	—	—	—	8	33	47	3 + 6	3	—	
10 Uhr	184000	—	1	—	—	—	3	40	41	0 + 11	4	—	

Wir sehen eine sehr starke Zunahme der jugendlichen neutrophilen Leukocyten bis zu 62%, eine starke Verminderung der Segmentierten bis zu 12%, ausgesprochenen Absturz der Lymphocyten- und Monocytenwerte, sowie eine Verminderung der Eosinophilen.

[1]) Näheres über das Hämogramm l. c. *V. Schilling*, Das Hämogramm in der Poliklinik (siehe Literaturverzeichnis).

Aus 21 an Frauen, die an einem Krebs der Gebärmutter erkrankt waren, angestellten Untersuchungen ergaben sich prinzipiell stets die gleichen Kurven. Bemerkt sei ausdrücklich, daß die Untersuchungen an Patientinnen vorgenommen wurden, deren Blut nicht durch die Behandlung, etwa durch Aktino-Therapie, oder durch anderweitige außer den lokalen Krebswucherungen vorhandene Erkrankungen in seiner Zusammensetzung verändert war.

Interessant ist ferner das Verhalten der Leukocyten*zahl*. Auch hier zeigte sich — übereinstimmend in allen untersuchten Fällen — bis zum Ende des Frostes hin eine außerordentlich starke Verminderung der Zahlenwerte bis meist auf ein Viertel der Anfangswerte, dem dann ein schneller Ausgleich häufig mit vorübergehender geringer Hyperkompensation folgte. Da in dem obigen Beispiel außergewöhnlich hohe Zahlenwerte vorhanden sind, seien zwei weitere Blutbildkurven, wie sie für das Verhalten typisch sind, beigefügt:

Hämogramm 3.

Zeit	Zahl	B.	E.	Mbl.	Pr.	M.	J.	St.	S.	Lymph.	Mon.	Reizf.	Bemerkungen
9 Uhr 30 Min.	8000	—	2	—	—	—	2	29	47	12 + 5	3	—	Ante inject.
10 Uhr 15 Min.	2400	—	—	—	—	—	19	16	16	23 + 19	6	1	5 Min. nach
12 Uhr 30 Min.	8600	—	—	—	—	—	52	22	18	0 + 6	1	1	Frostbeginn
5 Uhr 30 Min.	8400	—	1	1	—	—	12	32	38	2 + 9	4	1	
8 Uhr 30 Min.	3300	—	2	—	—	—	4	33	42	3 + 12	4	—	

Hämogramm 4.

Zeit	Zahl	B.	E.	Mbl.	Pr.	M.	J.	St.	S.	Lymph.	Mon.	Reizf.	Bemerkungen
9 Uhr 30 Min.	13600	1	7	—	—	—	—	19	47	7 + 5	14	—	Ante inject.
10 Uhr 15 Min.	3400	1	12	1	—	1	20	20	18	6 + 20	1	—	Frostende
12 Uhr 30 Min.	11700	—	—	1	—	—	48	17	29	1 + 3	1	—	
6 Uhr 30 Min.	12300	—	3	—	—	—	25	29	29	4 + 8	2	—	
9 Uhr 30 Min.	14400	—	1	—	—	—	6	36	40	1 + 11	5	—	

Wenn auf die intravenöse Einverleibung der Autovakzine ein Frost nicht erfolgte, so waren auch die Blutveränderungen geringer. Als Beispiel diene:

Hämogramm 5.

Zeit	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Lymph.	Mon.	Reizf.	Bemerkungen
9 Uhr 30 Min.	9400	1	—	—	1	10	30	8 + 37	13	—	Ante inject.
11 Uhr 15 Min.	3200	—	2	—	1	19	35	7 + 23	13	—	
2 Uhr	7600	1	1	—	14	28	35	5 + 9	7	—	

Ähnlich der Autovakzine ist die Wirkung des intravenös gegebenen Caseosans auf das Blutbild, jedoch tragen die Veränderungen einen nicht so ausgesprochenen Charakter, zum Beispiel:

Hämogramm 6 (ohne Frost).

Zeit	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Lymph.	Mon.	Reizf.	Bemerkungen
9 Uhr 30 Min.	8600	1	7	—	21	20	45	4 + 2	9	—	1 ccm Caseosan
10 Uhr 45 Min.	6400	1	3	—	11	28	47	1 + 1	8	—	intravenös
12 Uhr	10200	2	9	—	14	15	42	3 + 1	14	—	

Hämogramm 7 (derselbe Casus mit Frost).

Zeit	Zahl	B.	E.	M.	J.	St.	S.	Lymph.	Mon.	Reizf.	Bemerkungen
5 Uhr 30 Min.	10500	+	9	—	18	22	26	8 + 3	13	1	3 ccm Caseosan
6 Uhr 45 Min.	6600	2	9	—	29	17	27	3 + 8	5	—	intrav. Frost
8 Uhr 45 Min.	8000	—	5	—	32	9	35	4 + 1	12	2	
10 Uhr 45 Min.	9400	1	6	—	20	18	37	2 + 5	10	1	

Bei Durchsicht der Literatur finde ich keine Untersuchungen über die Einwirkung der intravenös gegebenen Autovaccine auf das Blutbild. Wohl aber liegen Arbeiten in ähnlicher Richtung vor über die Einwirkung der Reizkörpertherapie auf das Blutbild (*Adler* und *Blumberg*, *Frey*, *Frey* und *Lury*, *Hahn*, *Hoff* und *Sievers*, *Müller* u. a.). Doch handelt es sich hier fast ausschließlich nur um Beobachtungen bei Injektionen in die Subcutis und in den Muskel. Auch steht bei diesen Untersuchungen im Vordergrund das Interesse für die Schwankungen der Leukocyten*zahl*. Das qualitative Blutbild ist dagegen nur sehr wenig beachtet. Diesbezügliche Angaben beziehen sich auf gelegentliche und viele Stunden nach der Injektion vorgenommene Untersuchungen. Es fehlt in allen diesen Arbeiten eine systematisch angelegte fortlaufende Blutbildkurve, so daß die feinen, relativ früh herauskommenden Verschiebungen im Hämogramm den Autoren entgangen sind.

Aus den eigenen Beobachtungen ergibt sich eine deutliche Einwirkung der intravenös einverleibten Eiweißstoffe auf das Leukocytensystem und seine Bildungsstätten im Sinne eines starken Verbrauches von ausgereiften und einer lebhaften Produktion noch jugendlicher unreifer Leukocyten.

Wie haben wir uns nun die beobachteten Veränderungen zu erklären?

Auf die Injektion der Bakterienleiber in die Blutbahn kommt es, da eine Sensibilisierung des Körpers und der Leukocyten durch die gleichartigen Infektionserreger bereits vorliegt, zu einer besonders lebhaften anaphylaktoiden Reaktion. Die Unschädlichmachung der ein-

gedrungenen, artfremden Eiweißkörper scheint in den inneren Organen zustande zu kommen, wohin das Gros der Leukocyten, die die Abwehr in der Hauptsache für den Organismus besorgen, von der Peripherie des Körpers hingezogen werden im Sinne der alten Auffassung von *Jacob* und *Goldscheider* (der Verteilungsleukopenie nach *Schilling*). Zu dieser Zeit haben wir klinisch die Symptome des Fröstelns bis zum ausgesprochenen starken Schüttelfrost. Im peripheren Blut kommt es zu starker Verminderung der Leukocyten und zunächst noch fehlender Kernverschiebung. Es folgt dann offenbar auf Grund eines chemischen Reizes eine Ausschwemmung von Leukocyten aus ihren Bildungsstätten, und zwar, da im Augenblick ein starker Verbrauch von reiferen Leukocyten eingetreten ist und da das Knochenmark, heftig proliferativ gereizt, vermehrt arbeitet, werden noch unreife (jugendliche) weiße Blutzellen in die Blutbahn geworfen. Jetzt beteiligen sich auch die Lymphocyten und Monocyten an der Aufräumungsarbeit des Kampfgebietes, sie sinken im peripheren Blut auf enorm kleine relative und absolute Werte. Als Zeichen des überwundenen Kampfes kommt es im Differentialbild der Neutrophilen zum allmählichen status quo ante injectionem, während nunmehr die Monocyten und sehr schnell auch die Lymphocyten bedeutend in ihrer Zahl ansteigen. Im ganzen resultiert meistens eine vorübergehende Hyperkompensation der Gesamtzahl der Leukocyten. Wir bekommen somit bei diesen Injektionen eine in Verkürzung ablaufende Blutbildkurve, wie wir sie sonst bei Anaphylaxie, bei einer echten Infektion aber erst in mehreren Tagen sehen. Die monocytäre Überwindungs-, wie auch die lymphocytäre und eosinophile Heilphase würden, wenn man die Untersuchungen noch weiter ausdehnen wollte, noch schärfer zum Ausdruck kommen, obgleich in unseren Untersuchungen die Basis für den ganzen Vorgang eine neutrophile Kampfphase ist, zu der die Kurve schließlich zurückkehrt. Es bestehen somit innige Zusammenhänge mit den von *Schilling* inaugurierten Reaktionsphasen des Blutbildes im Verlaufe von Infektionen im Sinne von gesetzmäßig ablaufenden Kampf-, Überwindungs- und Heilphasen. Eine experimentelle Stütze für diese Anschauung haben die in jüngster Zeit ausgeführten Injektionsversuche an Tieren durch *Oeller* und in ähnlicher Weise durch *Schilling* und *Löwe*[1]) gebracht.

Zusammenfassend lautet das Ergebnis unserer Beobachtungen:

1. Der Schüttelfrost ist begleitet von einem außerordentlich starken Sinken der Zahl der weißen Blutkörperchen. (Ähnliche Beobachtungen haben auch die oben zitierten Autoren bei der Reizkörpertherapie mit subcutanen und intramusculären Injektionen gemacht.)

[1]) Vortrag von *Schilling* im Verein für innere Medizin und Kinderheilkunde zu Berlin am 5. XI. 1924.

2. Mit dem Beginn der am Frostende einsetzenden Temperaturerhöhung beginnt eine sehr bedeutende Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links, d. h. Auftreten sehr zahlreicher jugendlicher Elemente und Abnehmen der reifen Segmentkernigen, gleichzeitig ein Absturz der relativen und absoluten Werte der Lymphocyten und Monocyten, wie auch häufig der Eosinophilen. Sehr schnell kommt es dann zur Reinversion der Kernverschiebung innerhalb der Neutrophilen und zur monocytären Überwindungs-, wie zur lymphocytären und eosinophilen Heilphase.

Der bei der intravenösen Injektion von Autovaccine auftretende Schüttelfrost ist also ein Symptom, das uns anzeigt, welche gewaltigen Umsetzungen im Organismus stattfinden. Insbesondere spielen sich an den Blutbildungsstätten lebhafte Zerfalls- und Wiederaufbauprozesse ab, die wohl mit den immunisatorischen Vorgängen im engsten Zusammenhang stehen. Die systematisch angelegte Blutbildkurve gibt uns einen Einblick in diese Prozesse und kann uns als Gradmesser für die sich vollziehenden Reaktionen dienen.

Literatur.

[1]) *Adler* und *Blumberg*, Über die Wirkung injizierter Reizkörper auf das Blutbild. Zeitschr. f. klin. Med. **95**. 1922; l. c. Literaturverzeichnis daselbst. — [2]) *Arneth*, Qualitative Blutlehre. Münster 1922. — [3]) *Frey*, Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf das Blutbild. — [4]) *Frey* und *Lury*, Adrenalin zur funktionellen Diagnostik der Milz. Beide Schriften in: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **2** und **3**. 1914. — [5]) *Hahn*, Zur Frage des Leukocytensturzes nach intracutaner Injektion. Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 34; l. c. Literaturverzeichnis. — [6]) *Hoff* und *Sievers*, Zur Frage der Abhängigkeit der Blutbildveränderungen vom vegetativen Nervensystem usw.; l. c., Literaturverzeichnis betr. hämoklasische KriseWidals. — [7]) *Krehl*, Lehrbuch der pathologischen Physiologie. — [8]) *Müller, E.F.* a) Die myeloische Wirkung der Milchinjektion. Beitr. z. Klinik der Infektionskrankh. u. Immunitätsforsch. **8**. 1920. b) Die Haut als immunisierendes Organ; 5 Mitteilungen. Münch. med.Wochenschr. 1921, Nr. 23; 1922, Nr. 43 und 51; 1924, Nr. 7 und 21. — [9]) *Naegeli*, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Lehrbuch. — [10]) *Ockel*, Über die Fehlergrenzen des Schillingschen Hämogramms. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 10 und Arch. f. Kinderheilk. **74**. — [11]) *Schilling*, a) Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Fischer, Jena 1923. b) Das Hämogramm in der Poliklinik. Zeitschr. f. klin. Med. **98**, Heft 5/6; **99**, Heft 1—3, S. 232. — c) *Schilling*, *Jossmann*, *Hoffmann*, *Rubitschung*, *van der Spek*, Biologisch-klinische Blutstudien über allgemeine Infektionsfragen an der Impfmalaria der Paralytiker usw. Zeitschr. f. klin. Med. **100**, Heft 6, S. 742. — [12]) *Oeller*, a) Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 51. b) Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 7, S. 218. c) Dtsch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 27, S. 238.

Besprechungen.

Der Cocainismus. Ein Beitrag zur Geschichte und Psychopathologie der Rauschgifte von Ernst Joël und F. Fränkel. (Sonderabdruck aus „Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde", Bd. 25. (111 S.). Berlin: Julius Springer 1924. Preis G.-M. 4.20.

Den Arzt mit den Aufgaben bekannt zu machen, die ihm aus dem zunehmenden Cocainmißbrauch erwachsen, ist das Bestreben, dem die vorliegende Studie ihre Entstehung verdankt. Nach einer eingehenden Darstellung der pharmakologischen Wirkungen des Cocains schildern die Verfasser die körperlichen und psychischen Symptome des akuten und chronischen Cocainismus sowie die verschiedenen Applikationsarten des Giftes. Nach *Joël* und *Fränkel* gibt es eine psychische konstitutionelle Disposition für den Cocainismus, indem ihm hauptsächlich Individuen verfallen, bei denen ein Mißverhältnis zwischen Tätigkeitsdrang und Tatkraft besteht, die an einem Insuffizienzgefühl durch das Bewußtsein leiden, nicht halten zu können, was von ihnen erwartet wird. Dabei unterscheidet sich aber das Cocain in seiner Wirkung von den anderen Rauschgiften (Alkohol, Opium) insofern, als es die Phantasie nicht in sonst nicht erlebbarer Weise anregt, sondern es vertieft nur die vorhandene Ausgangsstimmung, ohne ein „Sorgenbrecher" wie etwa der Alkohol zu sein. — In strafrechtlicher Beziehung muß für im Rausch oder Delirzustand begangene Handlungen wohl meist die Zurechnungsfähigkeit in Zweifel gezogen werden. Die Frage, ob eine Gewöhnung an Cocain stattfindet, d. h. ob das Gift den Organismus so umstimmt, daß sonst sicher tötliche oder schwer toxische Dosen ihm nun nichts mehr anhaben oder daß anfänglich wirksame Gaben im Laufe der Zeit wirkungslos werden, beantworten die Verfasser dahin, daß uns bis heute jeder Beweis fehlt, daß der Mensch unter gewohnheitsgemäßem Cocaingenuß zu einer erhöhten Cocainfestigkeit gelangt. Andererseits ist auch keine Steigerung der Cocainempfindlichkeit bei längerem Gebrauch beobachtet worden.

Zur Verhütung des Cocainismus wird die Wahl eines Berufes, der mit dem Gift nicht in Berührung bringt, möglichst weitgehender Gebrauch von Ersatzmitteln bei der ärztlichen Verordnung, Abgabe nur durch Ärzte unter Ausschaltung der Apotheke, Erschwerung der Cocainbeschaffung und strafrechtliche Verfolgung bereits des Angebotes, nicht erst des tatsächlichen Verkaufes von Cocain vorgeschlagen. — Rückblicke auf die Geschichte des Cocainismus, Krankengeschichten und die Besprechung von Krankheitsbildern, die der Cocainvergiftung ähnliche Zustände hervorrufen können, vervollständigen die lesenswerte und an Anregungen reiche Studie. *Keeser* (Berlin).

A. Rollier: Die Heliotherapie der Tuberkulose mit besonderer Berücksichtigung ihrer chirurgischen Formen. 2. vermehrte und verbesserte Auflage. Mit 273 Abb. (254 S.). Berlin: Julius Springer 1924. Preis G.-M. 15.—; geb. G.-M. 16.50.

Die neue Auflage der Heliotherapie erscheint in gänzlich veränderter Form. Zwar haben die einleitenden Kapitel geschichtlichen, experimentellen und klimatologischen Inhalts keine wesentliche Umarbeitung erfahren, aber der Autor bringt seine reichen Erfahrungen in der Technik seiner Therapie, und zwar nicht nur

der eigentlichen Besonnung, sondern auch der Orthopädie in neuer, ungemein bereicherter Form und ausgezeichneter, glänzend illustrierter Darstellung. Er hat ferner die Statistik seines kolossalen Materials in vorzüglicher Weise gegeben. Auch der auf diesem Gebiet bewanderte Leser kann nur immer wieder staunen über die Fülle des Gebotenen, die Mustergültigkeit der Einrichtungen und die Unübertrefflichkeit der Heilerfolge. Sehr interessant sind auch die Kapitel über die Arbeitskur und über die Sonnenbehandlung nichttuberkulöser Affektionen. Der Abschnitt über die Röntgenkontrolle der erreichten Resultate ist auch wesentlich vermehrt und verbessert, doch wären hier noch mehr Röntgenogramme recht erwünscht. Die Mitteilungen über die Sonnentherapie bei der Lungentuberkulose sind knapp; der Verf. hält die indurierenden Formen im Prinzip für ein geeignetes Objekt dieser Behandlung, doch erstrecken sich seine Erfahrungen hauptsächlich auf Lungenherde beschränkten Umfangs bei im Vordergrund stehender chirurgischer Tuberkulose. Das Buch ist nicht nur jedem Fachmann, sondern jedem Arzt, der die in Frage kommenden Erkrankungen öfter sieht, dringendst zu empfehlen. Dem Verlag ist für eine glänzende Ausstattung zu danken. *Ulrici.*

J. Citron: Die Methoden der Immundiagnostik, Immun- und Chemotherapie und ihre praktische Verwertung. Vierte erweiterte und verbesserte Auflage. Verlag von Georg Thieme, Leipzig 1923.

Citrons weitbekanntes Werk liegt nunmehr schon in der 4. Auflage vor. Der Verf. hat in allen Kapiteln den neuesten Fortschritten der Wissenschaft und Praxis mit kritischem Blicke gebührende Rechnung getragen. Dies tritt besonders in der Vorlesung über die Tuberkulintherapie und über die Toxine und Antitoxine hervor. Bei Besprechung der Komplementbindungsmethoden sind auch die Serodiagnostik der Tuberkulose sowie die Fällungsreaktionen nach *Sachs-Georgi* und *Meinicke* behandelt. Der Proteinkörpertherapie ist ein eigenes neues Kapitel gewidmet, und ebenso die Chemotherapie in einer besonderen Vorlesung besprochen, und zwar auch unter eingehender Berücksichtigung der letzten für die Syphilisbehandlung bedeutsamen Entdeckungen, der Wismut- und Antimonpräparate, sowie des neuen Trypanosomen-Heilmittels Bayer 205. Endlich ist an zahlreichen Stellen auch auf die Bedürfnisse der Veterinärmedizin Rücksicht genommen, z. B. auch die Serodiagnostik des Rotzes ausführlich erörtert. Fügt man hinzu, daß zahlreiche Abbildungen und Kurven die lebendig eindringliche Sprache des Textes in vortrefflicher Weise ergänzen, so wird man in der Erwartung nicht fehlgehen, daß die neue Auflage den alten Freunden des Werkes zahlreiche neue zugesellen wird.

Bruno Heymann (Berlin).

Klinische Beobachtungen über das Verhalten des Blutdrucks bei Infektionskrankheiten, besonders bei Abdominaltyphus.

Von

Felix v. Bormann.

(Aus der Medizinischen Universitätsklinik in Dorpat. — Direktor: Prof. *E. Masing.*)

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Februar 1925.)

Das Ziel dieser Arbeit war, den Blutdruck bei einigen Infektionskrankheiten zu verfolgen und, wenn möglich, für verschiedene Infekte charakteristische Veränderungen des Blutdrucks zu finden und ihre Ursachen aufzuklären. An diesem Problem ist schon viel gearbeitet worden*); doch haben zahlreiche ältere Autoren immer nach einer ständigen Beziehung zwischen Fieber schlechthin und Blutdruck gesucht und sind durch diese, wie mir scheint, unfruchtbare Fragestellung und durch Benutzung des unzuverlässigen Apparates von *Basch* zu recht widerspruchsvollen Resultaten gelangt. Eine kurze Übersicht der Literatur möge das belegen:

Arnheim (u. a. Typhus abd.), *Eckert* (T. abd. u. a.), *v. Basch*[2]), *Rabinowitz* (u. a. 5 Fälle v. F. exanth.) schrieben dem Fieber eine drucksteigernde Wirkung zu. *Wetzel, Reichmann* (T. abd., Phthisis pulmonum u. a.), *Cazes* (u. a. 1 Fall von Morbilli und 4 Fälle von T. abd.), *Kaufmann* und *de Bary*, von den neueren Autoren *Neu* (darunter 5 Fälle von T. abd., 2 Fälle von Scharlach, 1 Fall von Erysipel) und *Schüle* [Apparat von Gaertner**)] meinen, daß das Fieber den Blutdruck herabsetze.

Heidenhain (blutige Blutdruckmessung bei fiebernden Tieren), *Mosen, Kluge* (darunter 1 Fall von T. abd.) konnten keinen bestimmten Zusammenhang zwischen Temperaturschwankungen und Blutdruck konstatieren.

Auf Grund analoger Befunde behauptete *Hensen* (Riva-Rocci-Apparat mit schmaler Manschette) — *die Temperatur sei kein blutdruckbeherrschender Faktor.*

Zadeck[2]) (darunter 8 Fälle von T. abd. mit Puls-, Blutdruck- und Temperaturparallelismus; Apparat von Basch), *Potain****) (116 Fälle von T. abd. — Blutdruckherabsetzung), *Papillon, Durand-Viel* (darunter 52 Fälle von Masern ohne bestimmtes Verhalten des Blutdrucks; Apparat von *Potain*, vgl. *Ssassaparel*) ge-

*) *Zadek*[2]), *v. Bach*[1]), *Christeller, Frenkel, Cushing, Hirsch, Ortenau, Schapiro, Rosen, Babajev-Babajan, Kluge, Gegerstedt, Neu, Kaufmann* und *de Bary, v. Ziemssen, Dreispul, Usskov*[1]), *Ssassaparel.*

**) s. *Neu, Ssassaparel, Gaertner, O. Müller* und *Siebeck, Jellinek, Schlesiek, Hampeln, Federn*[1, 2]), *Hirsch.*

***) Zit. nach *Durand-Viel.*

langten zu der Ansicht, daß die Infektion den Blutdruck herabsetzt, die Temperatur ihn erhöht. Daher ein Abfall des Blutdrucks z. Z. der fallenden Temperatur.

Wegen dieser Buntheit der Resultate und Meinungen ist es notwendig, den Blutdruck für jede Infektionskrankheit gesondert zu behandeln, wie schon *v. Basch*[2]) es verlangt hat.

Meine Untersuchungen beziehen sich in erster Linie auf den Abdominaltyphus, doch habe ich noch eine Reihe anderer Infekte (Paratyphus, Fleckfieber, schwere Tuberkulosen, Masern, Parotitis epid., Scharlach, Meningitis, Windpocken) mitberücksichtigt.

Methodik: Der Blutdruck wurde in der Regel 2 mal täglich gemessen: vormittags und abends, — für jeden einzelnen Pat. stets um dieselbe Stunde; häufigere Messungen, 4—6 mal täglich, erwiesen sich als überflüssig, da keine erheblichen oder konstanten Schwankungen bemerkt wurden.

Der Pat. lag gut zugedeckt im Bett. Wenn er unruhig gewesen war, mußte er vor den Messungen 10—15 Minuten ruhen. Bei Kindern, die manchmal sehr unruhig waren, gelang es nicht immer diese Maßnahme durchzuführen.

Zuerst wurde die Körpertemperatur in der Achselhöhle mit dem üblichen Maximalthermometer (5—10 Minuten), darauf die Pulszahl (30—60 Sekunden) bestimmt. Zur Blutdruckmessung benutzten wir das Sphygmomanometer von Riva-Rocci [s. *Masing*, *Münzer*[1, 2]), *Bosc* und *Vedel*, *Martin*, *Geisböck*, *Cushing*, *Ssassaparel*, *Usskow*] mit der breiten Manschette nach Recklinghausen [*v. Recklinghausen*[1, 2]), s. auch *Sahli*[1, 2])] mit Hg-Manometer oder Federmanometer nach *Neubauer*, das alle 2 Wochen nach dem Hg-Manometer kontrolliert wurde. Jedesmal wurde mehrmals nacheinander gemessen und nach *Volhard* (s. *Arrak*) das letzte Resultat notiert. Die Kompression des Oberarmes dauerte jedesmal nicht länger als wenige Sekunden; Stauung wurde aufs sorgfältigste vermieden (s. *Tavaststjerna*). Ich palpierte die Arteria cubitalis [vgl. *Pachon*[2])] bei fallendem und steigendem Druck. Der diastolische Blutdruck wurde auscultatorisch nach *Korotkow* [s. *Janowsky*, *Fellner*, *Ehret*[1, 2]), *Staehelin*, *Rumpf*, *Pachon*[1, 2])] bestimmt.

Für normal hielten wir systolische Blutdruckwerte bei erwachsenen Menschen von 100—130 mm Hg; 95 und 135 mm sahen wir noch für physiologische Grenzwerte an [s. *v. Recklinghausen*[1, 2]), *Tavaststjerna*, *Tigerstedt*[1, 2]), *Langendorff*, *Klemperer*, *Weigert*, *Rumpf*, *Schilling*].

Die Patienten lebten während der ganzen Beobachtungszeit in der Klinik unter gleichartigen Bedingungen; die meisten lagen dauernd im Bett. Für den Blutdruck *nicht* gleichgültige Medikamente wurden nicht gegeben.

Zur Sicherung der Diagnose wurde bei *Typhus abdominalis* und *Paratyphus B* stets die Agglutinationsreaktion gemacht, nach Möglichkeit auch Bakterienkulturen angelegt.

Auf eine Diskussion der Genauigkeit der Blutdruckmessung nach *Riva-Rocci-Recklinghausen* kann ich verzichten. *v. Recklinghausen*, *O. Müller* und *Blauel* u. a. haben genügend die relative Genauigkeit der bei dieser Methode erhaltenen Resultate theoretisch begründet und praktisch bestätigt. Sogar *Sahli*[1]), der überzeugte Vertreter der Pelottenmethode, gibt es zu. Die meisten der anderen Autoren (s. *Weigert*, *Kayser-Petersen*, *Hirsch*, *de Vries-Reilingh*, *Schilling*, *Cushing*) bezeichnen Riva-Rocci mit der breiten Manschette als das zweckentsprechendste Sphygmomanometer.

Volhard [s. auch *Strasburger*, *Staehelin*[1])] hat gezeigt, daß die Messung des diastolischen Blutdrucks nach *Korotkow* so weit genau ist, daß sie praktischen Anforderungen vollkommen entspricht.

Wenig überzeugend sind demgegenüber die Einwände neuester Untersucher (*v. Benczur, Kylin, Kraus, Hering* u. a.), besonders nachdem *Sahli*[1]) gezeigt hat, daß die Forderung des Zusammenfallens der durch unblutige Messung des Blutdrucks erhaltenen Resultate mit dem „tatsächlichen" (mit der blutigen Methode gewonnenen) Blutdruck unhaltbar ist. Die Resultate der „direkten" blutigen Methode hängen von sehr komplizierten Faktoren ab, und können auf absolute Geltung ebensowenig Anspruch machen, als die unblutigen [vgl. *Fick, Hürthle*[1,2]), *Magnus, Vaschide* und *Lahy*[1,2]), *Gumprecht, Martin, Usskow*[1,2]), *Hill* und *Flack*].

Der Blutdruck beim Unterleibstyphus.

Bei Typhus abdominalis fanden*) *Alezais* und *François* (150 Fälle; Apparat von Verdin; zit. nach Weigert), *Neisser* (Apparat von Gaertner), *Reynaud* (66 Fälle; Apparat von Verdin), *Vaschide* und *Lahy, Orr* (70 Fälle; zit. nach Weigert; Apparat von Gaertner), *Oddo* und *Audibert* (zit. nach Weigert), *Norris* (28 Fälle; zit. nach Weigert; Apparat von Riva-Rocci mit schmaler Manschette), *Crile* (155 Fälle; zit. nach Weigert), *Bosc* und *Vedel, Carrière* und *Dancourt* (41 Kindertyphen; zit. nach Weigert; Apparat von Potain), *Teissier* (12 Fälle; zit. nach Weigert), *Geisböck* (4 Fälle), *Weigert* (63 Fälle; Apparat von Riva-Rocci mit breiter Manschette), *Kayser-Petersen* (8 Fälle; Apparat von Riva-Rocci mit breiter Manschette) *niedrige Werte zur Zeit der Continua, noch stärkeres Absinken während der Defervescenz und ein allmähliches Steigen in der Rekonvaleszenz.*

Villeneuve fand beim T. abd. ein der Schwere der Erkrankung paralleles Absinken des Blutdruckes. *Ortner* (Apparat von Basch und Gaertner) und *Schottmüller* dagegen normale Werte.

Arbeiten über den Blutdruck beim Paratyphus sind mir nicht bekannt. *Weigert* hat in 1 Fall von Paratyphus A einen herabgesetzten Blutdruck genau wie beim T. abd. gesehen. Da viele Publikationen aus der Zeit stammen, die den Paratyphus wenig oder gar nicht kannte**), so ist es wahrscheinlich, daß die betreffenden Autoren den Paratyphus als T. abd. gerechnet haben.

Meine Untersuchungen konnten das Anfangsstadium nicht erfassen; meine Kranken sind frühestens in der zweiten Krankheitswoche in die Klinik eingetreten.

Die ersten Messungen des Blutdrucks ergaben öfters etwas zu hohe Werte, was wir durch die Folgen des Transports und, zum Teil, durch die Aufregung des mit der Manipulation noch nicht vertrauten Kranken erklären [vgl. *Rumpf* und *Federn****)]. Aus diesem Grunde wurden die Zahlen des ersten Beobachtungstages nicht weiter berücksichtigt. Beiläufig sei hier erwähnt, daß ich im Gegensatz zu *Curschmann* (p. 140), welcher eine Steigerung der Temperatur in den ersten Tagen nach der Aufnahme in die Klinik konstatierte, meistens relativ niedrige Temperatur und relativ hohen Blutdruck fand (s. Kurve Nr. 2).

---

*) Die meisten von den Autoren haben fortlaufend 1—2 mal täglich gemessen.

**) *Achard* und *Bensaude* (s. *Kolle* und *Hetsch*) haben im Jahre 1896 Paratyphus vom Unterleibstyphus getrennt.

***) Ich stimme *Durand-Viel* bei, daß eine einmalige ambulatorische Messung nur von geringem Werte ist. Deshalb kann man die Arbeiten, die auf derartigen Beobachtungen aufgebaut sind, nicht für beweiskräftig ansehen.

Tabelle 1. *Typhus abdominalis.*

Nr.	Periode, Krankheitstage	Temperatur Grad	Pulsfrequenz pro Min.	Systol. Blutdruck mm/Hg.
1	II. 11—18	36,3—38,9	50— 68	85— 95
	III. 19—23	35,5—37,0	56— 64	85—100
2	I. 8—21	37,3—39,7	64— 98	80— 95
	II. 22—30	36,3—38,0	70— 88	75— 90
	III. 31—36	36,4—37,0	78— 90	85—100
3	I. + II. 15—22	35,5—39,4	60— 84	80— 95
	III. 23—37	35,9—37,0	60— 94	80—100
4	I. 16—24	37,0—40,3	74—104	85—100
	II. 25—32	36,3—37,7	74— 98	85—100
5	I. + II. 12—28	37,3—40,1	88—104	80—100
	III. 29—36	36,2—37,0	80—100	95—110
	Rezid. 37—41	37,5—39,7	88—114	105—120
6	I. + II. 30—37	36,9—39,4	76— 98	95—100
	III. 38—52	36,1—37,1	54— 92	85—105
7	I. + II. 17—34	36,3—39,8	82—124	90—115
	III. 35—52	36,6—37,4	82—114	110—130
8	I. 11—26	37,0—40,0	80—108	90—105
	II. 27—32	36,6—37,3	76— 96	85—110
	III. 33—45	36,2—37,0	54— 98	95—115
9	I. 17—23	37,8—39,9	80—110	95—100
	II. 24—33	36,1—38,4	64— 94	85—105
	III. 34—43	35,8—36,8	68— 92	90—120
10	I. + II. 11—23	36,9—39,7	84—113	90—110
	III. 24—36	36,4—37,3	76—112	85—100
11	I. 18—28	37,1—40,1	94—128	90—115
	II. + III. 29—40	36,3—37,3	86—120	100—115
12	II. + III. 28—70	35,8—39,6	76—124	70—120
13	Kollaps*) 3 Tage	35,0—39,2	98—130	55— 85
	I. 8 „	37,0—39,9	96—130	75— 90
	II. + III. 16 „	36,0—38,5	84—110	80—105
	Rezid. 13 „	36,5—39,6	85—110	80—100
	Rekon. 11 „	35,8—36,9	76—100	80—110
14	I. 16—19	38,0—39,4	90—114	85— 90
	II. 20—22	36,2—38,4	92—108	75— 90
	III. 23—28	36,2—36,9	92—108	75— 95
	Rezid. 29—42	36,5—39,6	100—128	85—105
	Rekon. 43—49	36,2—36,9	87—110	95—110
15	I. 9—12	37,6—39,9	64—100	90—100
	II. 13—17	36,0—39,2	60— 80	85—100
	III. 18—35	35,5—36,7	52— 76	90—150
16	I. 11—19	37,4—39,6	70—105	100—150
	II. 20—33	36,3—38,6	62—115	105—155

*) Der Fall Nr. 13 ist am Ende des 2. Krankheitsmonats eingetreten. Für jede Periode ist ihre Dauer in Tagen angegeben.

Der Übersichtlichkeit wegen ist jeder Krankheitsverlauf in 3 Perioden eingeteilt:

1. Periode bis zur erstmaligen normalen Temperatur;

2. Periode von der ersten normalen bis zum endgültigen Abfall der Temperatur zur Norm;

3. Periode — die Zeit der normalen Temperatur — Rekonvaleszenz.

Die Resultate der Tabelle 1 müssen mit den entsprechenden kurzen Krankengeschichten und den beiliegenden Kurven verglichen werden. Die Tabelle enthält bloß Maxima und Minima.

Notizen aus den Krankengeschichten.

Nr. 1. 35jähriger Knecht. Februar-März. Sehr leichter Fall. Euphorie. *Puls nicht beschleunigt, Blutdruck dauernd erniedrigt* bis zum Anfang der Rekonvaleszenz, wo der Pat. die Klinik verläßt.

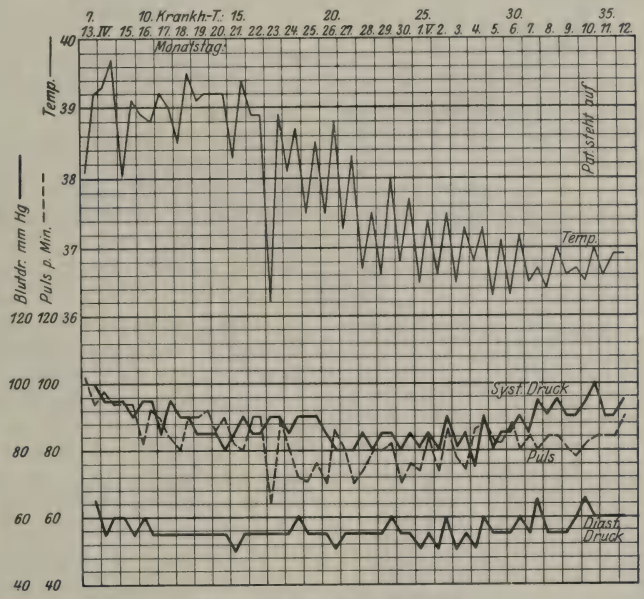


Abb. 1. (Kurve Nr. 2. T. abd.)

Nr. 2. 23jährige Magd. April-Mai. Mittelschwerer Fall, der ohne Komplikationen verläuft. Anfangs heftiges Nasenbluten. *Puls* bloß in der ersten Periode ein wenig beschleunigt. *Blutdruck* dauernd *niedrig*. Er erreicht seinen niedrigsten Stand zur Zeit der intermittierenden Temperatur und beginnt sich zu erholen während der Rekonvaleszenz (s. Kurve).

Nr. 3. 36jähriger Tagelöhner. April-Mai. Leichter Fall ohne Komplikationen. Der Pat. fühlt sich frisch und kräftig. *Geringe Pulsbeschleunigung* sowohl während des Fiebers als auch in der Rekonvaleszenz. *Blutdruck* dauernd *niedrig*; erst am 11. Tage nach dem endgültigen Temperaturabfall erreicht er zum erstenmal die Höhe von 100 mm Hg. Aufstehen ohne Einfluß auf den Blutdruck.

Nr. 4. 18jährige Magd. Mai. Die Pat. verläßt zu früh die Klinik. *Pulsfrequenz unbedeutend erhöht* zur Zeit des hohen Fiebers. Kein Parallelismus von Temperatur- und Pulskurven; die Temperatur stark remittierend (0,9—2,4° Tagesschwankung), *Pulsfrequenz* wenig schwankend, *gleichsinnig* mit dem unbedeutend *erniedrigten* Blutdruck (s. Kurve).

Nr. 5. 22jähriger Student. September-Oktober. Nach 8 Tage langer Apyrexie tritt am 37. Krankheitstage ein über 2 Wochen dauerndes Rezidiv ein. Heilung. Bloß der Anfang des Rezidivs ist beobachtet worden. *Puls leicht beschleunigt* während des hohen Fiebers (Continua). Die Beschleunigung nimmt während der Apyrexie vorübergehend ab, um zu Anfang des Rezidivs ihr Maximum zu erreichen. *Blutdruck kaum erniedrigt* während des hohen Fiebers; einmal 80 mm; vereinzelte Werte von 90 mm; steigt während der normalen Temperatur, wo seine Kurve die fallende Pulskurve kreuzt; höchster Stand in den ersten Tagen des Rezidivs.

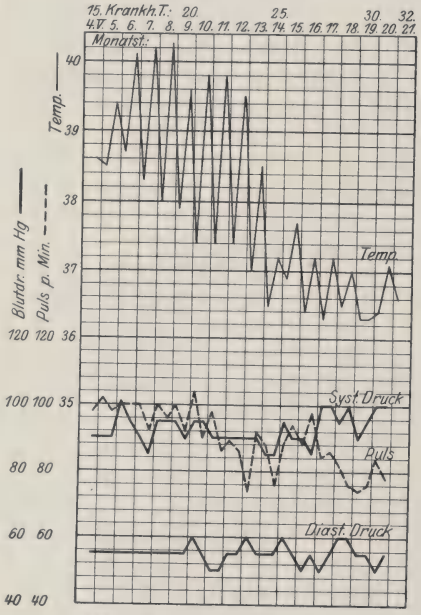


Abb. 2. (Kurve Nr. 4. T. abd.)

Nr. 6. 41jährige Tagelöhnerin. März-April. Ein typisch verlaufender Fall ohne Komplikationen. *Puls unbedeutend beschleunigt* während der hohen Temperaturen. Gleichzeitig hält sich *das Blutdruckniveau* gerade noch in *normalen* Grenzen. Unmittelbar postfebril ist der Puls am langsamsten. Zu gleicher Zeit erreicht der Blutdruck seinen niedrigsten Stand (bis 85 mm). Tendenz zum Ansteigen des Blutdrucks noch ehe die Pat. aufsitzt und aufsteht.

Nr. 7. 22jähriges Bauernmädchen. Dezember-Januar. Typhöse Cystitis; Eiterfluß aus dem rechten Ohr; Botriocephalus latus. Die Temperaturen auch in der Rekonvaleszenz subfebril. *Puls* dauernd *beschleunigt*. Die Beschleunigung nimmt in der Rekonvaleszenz unbedeutend ab. Der *Blutdruck* meist *in physiologischen* Grenzen; bloß 4 Messungen ergeben 90 mm. In der Rekonvaleszenz steigt er bis zu hochnormalen Zahlen (120—130 mm).

Nr. 8. 29jährige Magd. Mai-Juni. Cystitis und typhöse Bakteriurie. Während des Fiebers wechselt *normale Pulsfrequenz* mit *beschleunigter* ab; letztere vorherrschend. *Blutdruck unbedeutend* (bis auf 90 mm) *erniedrigt*; niedrigste Werte (85 mm, 2 Messungen) — zu Anfang der Rekonvaleszenz, wo auch eine Verlangsamung der Pulsfrequenz bis zur Norm eintritt. Bevor die Pat. zum erstenmal aufsteht steigt der Blutdruck.

Nr. 9. 19jähriger Knecht. Februar-März. Keine Komplikationen. Puls beschleunigt in den ersten Tagen, fällt ohne jegliche Übereinstimmung mit der Temperatur bis zu seinem niedrigsten Stand, um gleich darauf wieder etwas anzusteigen. *Blutdruck*, dem *Puls* im allgemeinen *parallel* verlaufend, hält sich zuerst in unteren physiologischen Grenzen (95—100 mm), zeigt dann seine niedrigsten Werte (85 und 90 mm je 1 Messung) und erreicht die ziemlich hohe Norm (100—120 mm) in der Rekonvaleszenz, ehe der Pat. aufsitzt oder aufsteht.

Nr. 10. 27jährige Studentin. März-April. Der Verlauf ist durch starke Erregung und heftiges Nasenbluten kompliziert. *Puls*, von einigen Schwankungen abgesehen, dauernd *beschleunigt*, auch in der Rekonvaleszenz. *Blutdruck* meist *normal*; vorübergehend sinkt er bis 90 (4 Messungen) und 85 mm (1 Messung). Am 14. Krankheitstage starke Unruhe, die sich im Laufe von 2 Tagen bis zu richtigem Toben steigert. Zur selben Zeit fällt die Temperatur bis zur Norm (36,9°); der Blutdruck (110 mm) und die Pulsfrequenz (113) steigen parallel an (s. Kurve).

Nr. 11. 35jährige Bäuerin. Mai. Vor 4 Jahren Cystitis et Pyelitis dextra durchgemacht. Leichte bronchopneumonische Erscheinungen. Vom 24.—29. Krankheitstage Atemfrequenz 20—41. Typhöse Bakteriurie. Im Urin Eiweiß,

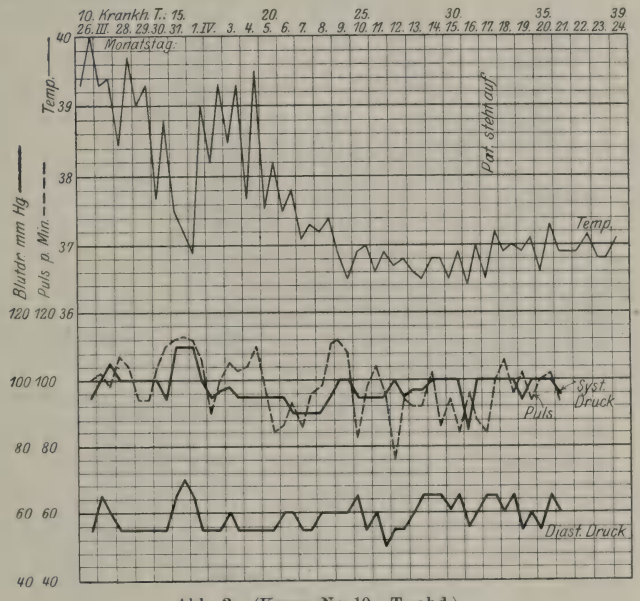


Abb. 3. (Kurve Nr. 10. T. abd.)

granulierte und hyaline Zylinder. Heilung. *Puls stark beschleunigt* zur Zeit des hohen Fiebers. *Blutdruck normal* (bloß 1 Messung unter 100 mm).

Nr. 12. 20jähriger Matrose. Mai-Juni-Juli. Ein sehr schwerer protrahierter Fall mit eitriger Parotitis links. Heilung. Zur Zeit der erhöhten Temperatur *starke Schwankungen der Pulsfrequenz* (84—114—122); kleinere in der Rekonvaleszenz (76—106). Am 29. Tage abends Pulsfrequenz 124, Blutdruck am nächsten Morgen 70 mm; am 35. Krankheitstage ein kollapsähnlicher Zustand: Temperatur 35,8°, Pulsfrequenz 88, Blutdruck 75 mm. Beidemal pechschwarzer Stuhl. Sonst hält sich der *Blutdruck* zur Zeit des Fiebers auf der Höhe von 90—115 mm; 80 bis 85 mm vorübergehend, *dem relativ langsameren Pulse entsprechend*; Ansteigen des Blutdrucks zur Zeit der Rekonvaleszenz (95—100—120).

Nr. 13. 34jährige Knechtsfrau. Februar-März-April. Schwerer Kollaps infolge einer Darmblutung; dabei Temperatur 35°, Puls 98, sehr klein; systolischer Druck 55 mm (sic!). Später recht *frequenter Puls*, der erst beim Nachlassen des Fiebers seltener wird. *Blutdruck niedrig*, zweiwöchiges Rezidiv. *Puls und Blutdruck im Rezidiv* recht *gleichsinnig*. In der Rekonvaleszenz steigender Blutdruck (s. Kurve).

Nr. 14. 31jährige Arbeiterin. Dezember-Januar. Ein hämorrhagischer Fall; typhöse Cystitis und Bakteriurie. Herz leicht erweitert ($4^1/_2 + 10^1/_2$ cm.). Heilung. *Puls* fortwährend *beschleunigt*; Maximum im Rezidiv. *Blutdruck stark er-*

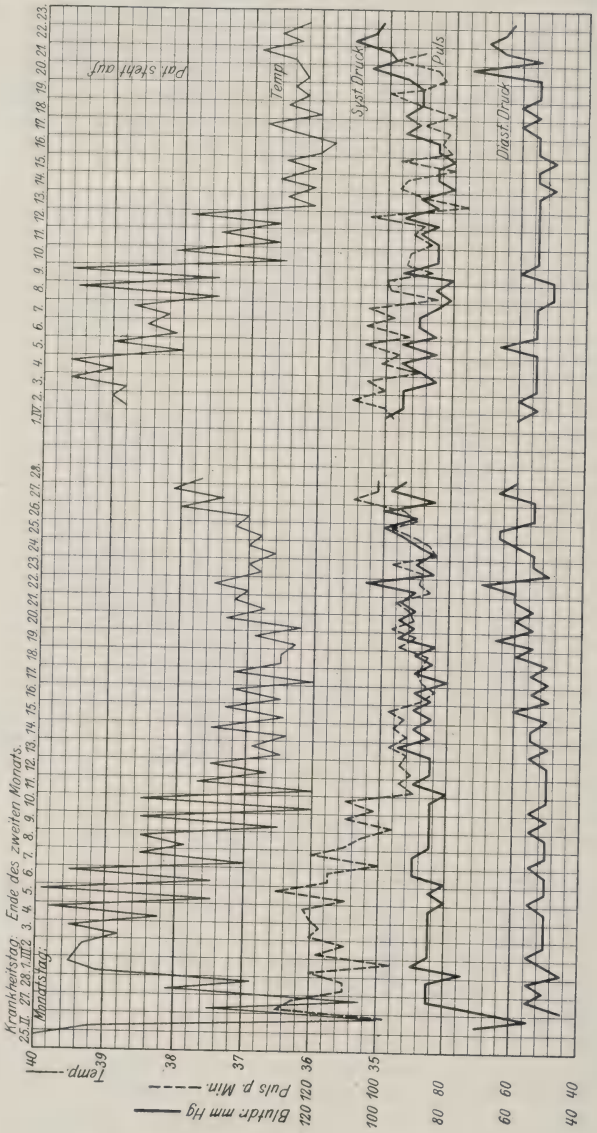


Abb. 4. (Kurve 13. T. abd.)

niedrigt während des hohen Fiebers, erreicht schon zur Zeit des Rezidivs die Norm. Die Steigerung des diastolischen Drucks ist weniger gut ausgesprochen. Daher wird die zur Zeit des hohen Fiebers sehr kleine Amplitude (20—25 mm) größer im Rezidiv und während der Rekonvaleszenz (20—40 mm).

Nr. 15. 33jähriger Arbeiter. Februar. Mit 15 Jahren zum erstenmal Unterleibstyphus. Vor 6 Jahren Gelenkrheumatismus. Seitdem gut kompensierte Mitralinsuffizienz. Die jetzige Krankheit verläuft leicht ohne Komplikationen. *Puls* zur Zeit des hohen Fiebers *unbedeutend beschleunigt* (einmal 100, sonst 88 nicht übersteigend). Postfebrile Bradykardie und subnormale Temperaturen bei völligem Wohlbefinden. *Der Blutdruck, anfangs niedrig*, steigt mit der Entfieberung und erreicht bald hypertonische Werte. Starke Remissionen: bis zu 58 mm Tagesschwankung. Die Erhöhung trat ein, ehe der Pat. zum erstenmal aufsaß und die Diät verändert wurde. Sieben ambulatorische Messungen im Laufe von 16 Monaten nach der Krankheit ergaben die Werte 115—140 mm Hg bei normaler Temperatur und 72—79 Pulsen pro Minute (s. Kurve).

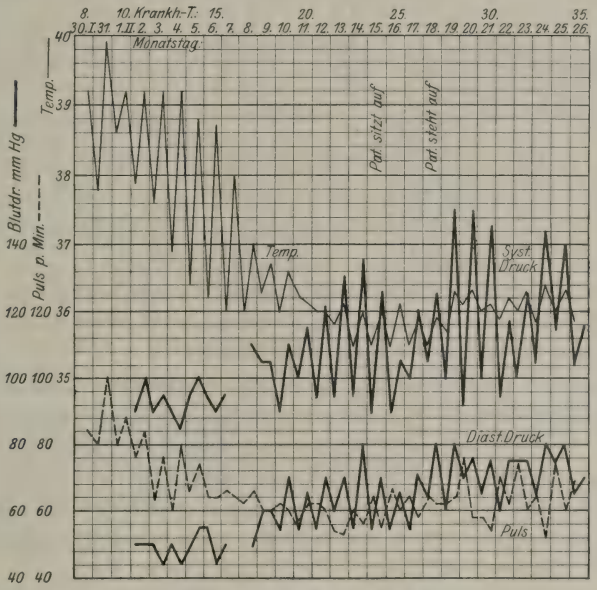


Abb. 5. (Kurve Nr. 15. T. abd.)

Nr. 16. 55jährige Bäuerin. Juni-Juli. Arteriosklerotisch. Leichter Verlauf. Verläßt die Klinik vorzeitig. Strenge Bettruhe und Diät ununterbrochen eingehalten. Der Blutdruck sinkt von anfangs 150 mm bis auf 110 mm. Anstieg bis zu 155 mm zur Zeit der fallenden Temperaturen. Die anfangs etwas beschleunigte *Pulsfrequenz* (90—102) wird langsamer zur Zeit des Fiebers, *der Blutdruckkurve parallel*, um später wieder zu steigen.

Der systolische Blutdruck ist also in den analysierten Fällen von T. abd. *teils dauernd unternormal* (80—95 mm Hg), teils bewegt er sich an der *unteren Grenze der Norm*. In der Rekonvaleszenz steigt er wieder. Die Rückkehr zur Norm erfolgt bisweilen noch zur Zeit der fallenden Temperatur (Nr. 7), kann aber auch um Wochen verzögert sein (Nr. 3).

Auch in einem Fall von mäßiger transitorischer Hypertonie (Nr. 15) sank der systolische Blutdruck während des Typhus bis zu charakteristisch niedrigem Niveau (85—100 mm). In einem Fall von arterio-

sklerotischer Hypertonie (Nr. 16) fiel der systolische Druck von 150 auf 100—110 mm.

Den niedrigsten Stand des systolischen Blutdrucks (55—70 mm) beobachtete ich nach Darmblutungen (Nr. 12 und Nr. 13). Heftiges Nasenbluten (Nr. 2 und Nr. 10) blieb ohne Einfluß.

Der diastolische Blutdruck folgt im ganzen den Änderungen des systolischen; sein Minimum war 45 mm Hg. Als im Kollapsfalle Nr. 13 der systolische Druck bis auf 55 mm sank, war der diastolische nicht bestimmbar. Die Größe der Amplitude (d. h. der Differenz zwischen dem systolischen und diastolischen Blutdruck) beträgt meist 30—55 mm; ausnahmsweise kommen niedere Werte von 20 (so bei Nr. 14) und hohe bis zu 75 mm (so bei Hypertonikern Nr. 15 und 16) vor. Im Fall Nr. 14 wird im Fieber die Amplitude klein. Eine regelmäßige Veränderung der Amplitudengröße wie sie *Kempmann* für die Pneumonie (Vergrößerung) nachgewiesen zu haben scheint, konnte ich beim T. abd. nicht feststellen.

Die Tagesschwankungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks (5 bis 20 mm) entsprechen der Norm (5—15 mm nach *Hensen*; 12 mm im Durchschnitt nach *Brooks* und *Carol*, zit. nach O. Müller und Blauel). Beim essentiellen Hypertoniker (Nr. 15) erreichen die Tagesschwankungen in der Rekonvaleszenz 58 mm systolisch, und 25 mm diastolisch. Die arteriosklerotische Hypertonie (Nr. 16) weist bloß 2 supernormale Tagesschwankungen des Blutdrucks 25—30 mm auf.

Von der *Schwere der Erkrankung* hängt die Senkung der Blutdruckhöhe beim Typhus abdominalis*) offenbar *nicht ab*, solange nicht eine Darmblutung oder Peritonitis hinzukommt.

So zeigen 2 ganz leichte Fälle, Nr. 1 (höchste Temperatur 38,9; Dauer der Krankheit 3—4 Wochen) und Nr. 3 (höchste Temperatur 39,4; Dauer 23 Tage), niedrigere Werte und längeres Verbleiben des Blutdrucks auf niedrigem Niveau, als die bedeutend schwerer und länger verlaufenden Nr. 5 (höchste Temperatur 40,1; Dauer 32 Tage, Rezidiv nicht mitgerechnet), Nr. 6 (höchste Temperatur 39,4; Dauer 38 Tage) und Nr. 9 (höchste Temperatur 39,9; Dauer 34 Tage).

Auch der *Kräfteverfall* hat keinen *deutlichen Einfluß* auf den Blutdruck beim T. abd.

Die Kranken Nr. 9, 11 und 12 waren stark verfallen und zeigen (von 2 Messungen bei Nr. 12 im Kollaps abgesehen) doch höhere Blutdruckwerte als Nr. 1 und 3, die sich immer wohl und kräftig fühlten. Auch Nr. 2 hat einen sehr niedrigen Druck trotz guten Befindens.

Schüle und *Ssassaparel* wollen im allgemeinen bei kachektischen Personen niedrigen Blutdruck gefunden haben. Dagegen beeinflussen nach *Hensen* kachektische Zustände den Blutdruck nicht. Sehr demonstrativ in dieser Beziehung sind 2 von meinen Fällen: 1 Paratyphus B (Nr. 17) und ein Empyema dextrum post partum (Nr. 58). Trotz des hochgradigen Kräfteverfalls der Patienten (im 2. Fall waren die

*) *Schottmüller* dagegen hält den niedrigen Blutdruck beim T. abd. für ein ominöses Zeichen, *Villeneuve* für eine der Schwere der Krankheit parallele Erscheinung.

Hämoglobinwerte bis auf 34% gesunken) hielt sich der Blutdruck fast ausnahmslos auf normaler Höhe.

Daß vollkommene *Bettruhe und Abwesenheit der Muskelarbeit nicht die Blutdrucksenkung* beim T. abd. bedingen können, ist schon aus unseren Typhusfällen mit normalem Blutdruck ersichtlich (Nr. 7, 11, 12). Dagegen sprechen auch die oben zitierten Fälle von Paratyphus B und Empyema. In der Rekonvaleszenz nach T. abd. steigt der Druck unabhängig vom ersten Aufsitzen oder Aufstehen. Bei Nr. 3 zeigt sich der erste Anstieg des Blutdrucks erst 5 Tage nach dem ersten Aufstehen; bei Nr. 5, 7, 14 und 15 steigt der Blutdruck noch zur Zeit der strengen Bettruhe.

Beweiskräftig sind auch fortlaufende Messungen (1 mal täglich) bei 3 Patienten mit Paraplegie der Beine, die dauernd lagen; ich erhielt durchaus normale Werte.

	Systol. Blutdr. mm/Hg	Pulsfrequenz pro Min.
♂ 40 Jahre alt. Spondylitis tbc. Temp. normal. .	105—115	64—76
♂ 38 Jahre alt. Spondylitis tbc. Liegt seit 5 Monaten. Temp. normal	105—130	74—84
♂ 23 Jahre alt. Schußverletzung des Rückenmarks. Liegt seit 3 Jahren. Temp. normal.	105—120	80—88

Bei einer 22jährigen Patientin, die mit leichtem Fieber und Meningismus erkrankte und am 8. Krankheitstage links hemiparetisch wurde, war der Blutdruck zur Zeit der Unbeweglichkeit nicht erniedrigt.

	Temperatur Grad	Pulsfrequenz	Systol. Blutdr.
6 Tage: ruhig gelegen	36,2—37,1	66— 92	105—125
6 Tage: Pat. sitzt zuweilen auf . . .	36,2—37,5	70— 96	105—115
6 Tage: Pat. geht mit fremder Hilfe herum	36,3—37,1	70— 96	105—115
13 Tage der Rekonvaleszenz, Pat. geht selbständig herum	36,3—37,3	68—100	100—125

Also, weder Schwere der Erkrankung, noch Kräfteverfall, noch Bettruhe scheinen für die typhöse Blutdrucksenkung verantwortlich. Dagegen zeigen *Blutdruck und Pulsfrequenz oft unverkennbare Parallelität.* Wenn zur Zeit der hohen Temperatur die Pulsfrequenz hoch war, so blieb der Druck normal oder sank nur wenig (Nr. 8, 9, 11). Bei Nr. 10 tritt während großer physischer Unruhe ein Abfallen der Temperatur (36,9°—37,5°) auf; dabei ist der Puls beschleunigt (112—113) und der Druck recht hoch (110 mm). Es handelt sich wohl um einen Pseudo-

kollaps im Sinne von *Curschmann* (S. 135). Die Fälle mit nicht oder wenig beschleunigter Pulsfrequenz (zur Zeit der hohen Temperaturen) zeigen im allgemeinen niedrigere Druckwerte als die Fälle mit beschleunigtem Pulse. Innerhalb derselben Kurve entsprechen meistenteils die im Durchschnitt höheren Blutdruckwerte dem schnelleren Pulse und umgekehrt (bei erhöhter Temperatur). In der Rekonvaleszenz verschwindet diese Beziehung: der Druck steigt bei immer langsamer werdendem oder langsam bleibendem Pulse; die Kurven schneiden sich.

Anders verhält sich der Blutdruck im Fall Nr. 14 und bei Darmblutungen (Nr. 12 und 13). Im Fall Nr. 14 (Herzerweiterung und abnorm kleine Blutdruckamplitude) ist der Druck dauernd stark erniedrigt, trotz des beschleunigten Pulses. Bei Darmblutungen sah ich, wie zu erwarten (s. Kurve Nr. 13), Temperatur und Druck unter Pulsbeschleunigung abfallen*) (nicht Drucksteigerung wie beim Pseudokollaps). Dieselbe Trias sehen wir auch sonst beim Kollaps so z. B. bei Nr. 12 ganz vorübergehend; bei Nr. 13 tritt ein typischer Kollapszustand ein, und die Diskrepanz zwischen Blutdruck und Pulsfrequenz besteht für die ganze Dauer der Krankheit.

In den drei beobachteten Rezidiven**) verhielt sich der Blutdruck verschieden. Bei Nr. 5 (Anfang des Rezidivs beobachtet) blieb der Druck hoch bei stark beschleunigtem Puls; bei Nr. 14 stieg der sonst sehr niedrige Druck gerade im Beginn des Rezidivs an; dabei war der Puls stark beschleunigt, stärker als während des Hauptschubes; bei Nr. 13 sank der Blutdruck wieder bei mäßig beschleunigtem Puls.

Das Verhalten des Blutdrucks bei einigen anderen Infektionskrankheiten.

Zur Entscheidung der Frage, inwiefern das Sinken des Blutdrucks für den Unterleibstyphus spezifisch ist, wurde eine Reihe von Blutdruckmessungen bei verschiedenen febrilen Erkrankungen vorgenommen.

Die Mehrzahl der Patienten wurde in die Klinik einige Tage nach dem Ausbruch der Krankheit eingeliefert. Der erste Beobachtungstag wurde aus den oben angegebenen Gründen (s. S. 477) nicht berücksichtigt.

Paratyphus-B. Der Krankheitsverlauf ist in 2 Perioden eingeteilt: 1. bis zur endgültigen Rückkehr der Temperatur zur Norm, 2. Rekonvaleszenz.

Nr. 17. 23 jähriger Soldat. April. Hochgradiger Kräfteverfall (s. S. 484). Heilung. *Pulsfrequenz*, abgesehen von 4 Zählungen (2 zur Fieberzeit: 92 und 97, und 2 in der späteren Rekonvaleszens: 90 und 94) *nicht beschleunigt. Blutdruck normal.*

---

*) Blutdruckabfall konnten *Alezais* und *François* (zit. nach *Weigert*) bei Darmblutungen nicht immer nachweisen.

**) Nach *Weigert* und *Kayser-Petersen* tritt bei Rezidiven ein wiederholtes Sinken des Blutdrucks auf.

Tabelle 2. *Paratyphus-B.*

Nr.	Periode; Krankheitstage	Temperatur Grad	Pulsfrequenz	Blutdruck
17	I. 12—19	36,7—39,2	67— 97	100—115
	II. 20—34	35,7—36,8	62— 94	105—120
18	I. 6—27	36,9—39,9	58— 92	95—115
	II. 28—37	36,5—37,0	68—104	95—125
19	I. 10—27	36,5—39,3	67—100	90—113
	II. 28—46	36,2—37,2	60— 82	95—110
20	I. 6—27	36,5—40,1	80—124	95—125
	II. 28—38	36,0—36,9	68— 88	100—115
21	I. 21—43	37,2—39,8	84—118	90—115
	II. 44—47	36,5—36,9	80—100	95—105
	Rez. 48—57	37,1—38,7	92—112	95—130
22	I. 7—26	36,5—40,0	72—106	85—105
	II. 27—31	36,2—37,0	73—120	90—110
23	I. 7—22	36,5—39,9	60— 96	80—110
	II. 23—33	36,0—37,0	60— 84	90—115
24	I. II. 25—49	37,0—40,1	70—100	80—115

Nr. 18. 23jähriger Müller. Dezember-Januar. Keine Komplikationen. *Pulsfrequenz* zur Fieberzeit im allgemeinen in *normalen* Grenzen, etwas beschleunigt in der Rekonvaleszenz. *Blutdruck normal.* Während der Rekonvaleszenz unbedeutend höher als zur Fieberzeit.

Nr. 19. 43jähriger Polizist. März-April. Keine Komplikationen. *Puls* außer 4 einzelnen Zählungen (88—100), *leicht beschleunigt. Der Blutdruck* am Ende der Fieberzeit ergibt in 4 Messungen 90 mm. Sonst ist seine Höhe dauernd *normal.*

Nr. 20. 39jährige Tagelöhnerin. September-Oktober. Heilung. *Puls dauernd beschleunigt* (zur Zeit des Fiebers). *Blutdruck normal.*

Nr. 21. 35jährige Hausfrau. September-Oktober. Nach 4 fieberfreien Tagen Rezidiv. Die Beobachtung am 10. Rezidivtage abgebrochen. *Puls ununterbrochen beschleunigt.* Im Rezidiv ist die Beschleunigung im allgemeinen stärker ausgesprochen. *Blutdruck* zur Fieberzeit *zwischen 90—105* schwankend, steigt vor der Entfieberung bis auf 115 mm. Im Anfang des Rezidivs erreicht er seinen höchsten Stand (bis auf 130 mm).

Nr. 22. 20jährige Meiersfrau. Juni-Juli. Heilung. Normaler Verlauf. *Puls beschleunigt,* auch in der Rekonvaleszenz. *Blutdruck gleichmäßig schwankend* von 90—110 (eine Messung ergab 85 mm).

Nr. *23.* 20jähriger Student. September-Oktober. Günstiger Verlauf. *Puls unbedeutend beschleunigt* während der Fieberzeit. *Blutdruck* dauernd *erniedrigt* in der 1. Beobachtungswoche (85—100), schwankt zur Zeit der fallenden Temperaturen (80—110), steigt zur Norm in der Rekonvaleszenz (90—115).

Nr. 24. 34jähriger Landarbeiter. Januar-Februar. Verlauf ohne Komplikationen. Die Beobachtung zur Zeit der fallenden Temperaturen abgebrochen.

Puls unbedeutend beschleunigt. Blutdruck während der Continua dauernd *niedrig* (80—90), steigt zur Zeit der fallenden Temperaturen, 12 Tage vor dem ersten Aufsitzen und Aufstehen des Patienten.

Temperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck verhielten sich beim Paratyphus-B. verschieden. In einigen Fällen war bloß *die Temperatur* erhöht, ohne daß Puls oder Blutdruck merklich beeinflußt wären (Nr. 17 und 18), in anderen *der Puls* beschleunigt ohne Veränderung des Blutdrucks (Nr. 19, 20, 21, 22), in weiteren *sank der Blutdruck* (allerdings nicht so ausgesprochen wie beim T. abd.) bei erhöhter Temperatur und unbedeutend oder nicht beschleunigtem Puls (Nr. 23 und 24).

Der diastolische Druck verläuft dem sytolischen in allgemeinen Zügen parallel. Eine Veränderung der Amplitudengröße fehlt.

Febris exanthematica. Der Krankenverlauf ist wie beim Paratyphus-B. in 2 Perioden eingeteilt.

Tabelle 3. *Febris exanthematica.*

Nr.	Periode; Krankheitstage	Temperatur Grad	Pulsfrequenz	Systolischer Blutdruck	Blutdruck Amplitude
25	I. 11—15	36,6—40,1	52—108	75— 90	25—40
	II. 16—24	36,4—37,1	46— 76	80—120	30—55
26	I. 10—15	37,0—40,2	84—116	80—100	30—45
	II. 16—26	36,1—37,1	60— 92	90—110	35—55

Nr. 25. 28jähriger Arbeiter. Oktober-November. Günstiger Verlauf. *Puls* im Fieber *beschleunigt*; postfebrile Bradykardie. *Blutdruck dauernd und stark erniedrigt* (im Fieber). Die endgültige Norm nur langsam erreicht (s. Kurve).

Nr. 26. 16jähriger Arbeiter. Oktober-November. Der Pat. wird ohne Komplikationen gesund. *Puls* und *Blutdruck* verhalten sich genau wie im vorhergehenden Falle; postfebrile Bradykardie weniger scharf ausgesprochen (s. Kurve).

In diesen 2 Fällen von Fleckfieber ist also bei hoher Temperatur der Puls *frequenter* als beim Typhus abd. und der Blutdruck stark und dauernd *herabgesetzt**). In beiden Fällen ist eine leichte *Verkleinerung der Blutdruckamplitude* zur Zeit des Fiebers zu bemerken: der diastolische Blutdruck sinkt relativ weniger als der systolische.

Tuberculosis pulmonum: 6 Fälle von schwerer Phthise, 1 incip. Phthise (Nr. 33).

In den vorgeschrittenen Fällen der Lungentuberkulose ist bei stark remittierenden Fieber die Pulsfrequenz beschleunigt (ohne auch einen annäherenden Parallelismus mit der Temperaturkurve aufzuweisen); der Blutdruck dauernd und stark erniedrigt.

*) Einen ähnlichen Befund hat *Cotte* bei den schwereren Fällen der *Variola vera* erhoben.

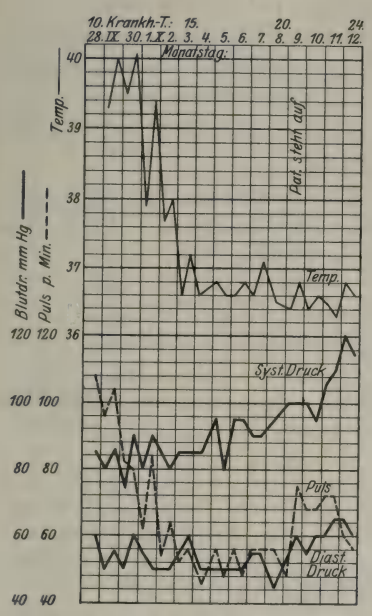


Abb. 6. (Kurve Nr. 25. Febr. exanth.)

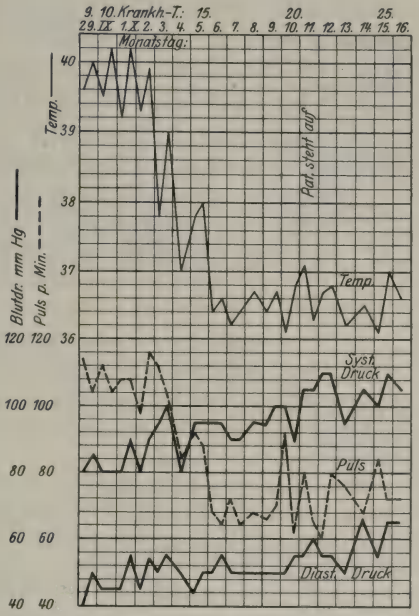


Abb. 7. (Kurve Nr. 26. Febr. exanth.)

Tabelle 4. *Tuberc. pulmonum.*

Nr.	Alter, Geschlecht, Beschäftigung	Temperatur Grad	Puls-frequenz	Blutdruck	Blutdruck amplit.	Dauer der Erkrankung	Dauer der Beobachtung
27	29 jährige Hausfrau	35,8—38,0	96—114	80—100	20—35	1 Jahr 4 Mon.	12 Tage
28	47 jähriger Lehrer	36,7—40,0	90—132	85—115	25—50	3 Mon. nach T. abd.	26 Tage
29	21 jähriger Arbeiter	febril	82— 90	80— 85	25—30	2 Jahre	3 Tage
30	28 jähriger Arbeiter	36,6—38,6	96—112	85—100	25—30	2 Jahre	5 Tage
31	20 jähriger Arbeiter	35,7—38,7	102—112	90—100	35	2 Jahre	5 Tage
32	19 jähriger Schüler	37,5—39,2	98—122	90—100	30—45	7 Mon.	7 Tage
33	14 jähriger Schüler	36,3—40,4	80—120	95—120	30—65	3 Woch. inc.	35 Tage

Auf den niedrigen Blutdruck bei Phthisis pulmonum haben schon früher *Potain*, *Tessier* (zit. nach *Rossysky* und *Burckhardt*), *Reynaud*, *Cazes*, *Papillon*, *Vaschide* und *Lahy*, *Neu*, *Geisböck* u. a. hingewiesen. Die Blutdruckmessung ist für die Diagnose auf Tuberkulose bei sogenannten „idiopathischen" Pleuritiden wichtig. Nur *Bosc* und *Vedel* haben erhöhten Blutdruck bei Tuberkulose gesehen.

Im Fall Nr. 33 ist der Druck normal. Es handelte sich um ein Initialstadium der Lungentuberkulose. Auffallend *klein* ist meistens die Amplitude in der Mehrzahl der vorgeschrittenen Fälle.

Morbilli, varicella, scarlatina, morbilli ac varicella.

Bei *Masern* fanden *Kolossowa* (45 Fälle; Apparat von Gaertner) und *Weigert* (1 Fall; Apparat von Riva-Rocci mit breiter Manschette) eine Steigerung während des En- und Exanthems und ein Abfall nach dem Abblassen des Ausschlags.

Bei *Scharlach* fanden *Reynaud* (Apparat von Verdin), *Sergent*, *Ribadeau* und *Dumas* (zit. nach *Weigert*) eine Senkung des Blutdrucks, *Bosc* und *Vedel* und *Federn* eine Erhöhung, *Sladkow* (Apparat von Gaertner) eine initiale Steigerung mit späterem Absinken; *Kolossowa* (7 Fälle) kein regelmäßiges Verhalten des Blutdrucks; *Weigert* gar keine Beeinflussung des Blutdrucks.

Morbilli. Unter 13 Fällen sind 10 Kinder im Alter von 3—12 Jahren. Bei den Kindern ist der Blutdruck niedriger und die Pulsfrequenz höher (vgl. *Höber* S. 134, *Denis*) als bei Erwachsenen. Nach *Tavaststjerna* schwankt der systolische Blutdruck (es wurde dieselbe Methodik wie bei uns angewandt), bei Kindern:

7—9 Jahre	72— 96	12 Jahre	86—124
10 Jahre	79—129	13 Jahre	84—126
11 Jahre	82—120	14 Jahre	90—126

(vgl. auch *Hayashi* [App. v. Gärtner, Riva-Rocci und Frey], *Federn*, *Durand-Viel*, *Kolossowa*, *Sladkov*, *Gärtner*).

Da die kleinen Patienten als Rekonvaleszenten meist lange Zeit in der Klinik verbrachten, so konnte man die Resultate der Blutdruckmessungen zur Zeit des Fiebers mit den späteren Messungen bei demselben Kinde im gesunden Zustande vergleichen. Eine ganze Reihe von Kindern hatte palpable Halslymphknoten und einen positiven „Pirquet". Die Messungen während der 3 Tage nach der Pirquetschen Reaktion sind nicht angegeben. Die größte Mehrzahl der Kranken kamen im Laufe der ersten Krankheitstage in die Klinik.

Der Krankheitsverlauf ist in 2 Perioden eingeteilt:

1. die ersten 14 Tage, folglich die Krankheitszeit und der Anfang der Rekonvaleszenz;

2. die übrige Zeit bis zum Austritt des Kindes.

Tabelle 5. *Morbilli.*

Nr.	Alter, Geschlecht	Periode, Dauer der Beobachtung	Temperatur Grad	Pulsfrequenz	Systolischer Blutdruck	Anmerkungen
34	3 Jahre ♀	I. 14 Tage	36,4—39,7	110—160	70— 85	Pirquet +
		II. 13 Tage	36,5—37,7	92—146	70— 90	Eiterfluß aus d. Ohren.
35	4 Jahre ♀	I. 14 Tage	36,5—39,3	102—150	70— 90	Pirquet +
		II. 10 Tage	36,4—37,6	92—128	70— 90	
36	5 Jahre ♀	I. 14 Tage	36,4—40,0	86—140	75— 95	
		II. 17 Tage	36,4—37,2	84—120	75— 90	
37	5 Jahre ♀	I. 14 Tage	36,1—39,1	78—133	76—100	
		II. 7 Tage	36,3—37,2	98—120	85—105	
38	5 Jahre ♂	I. 14 Tage	36,4—39,5	64—142	75— 95	Im Laufe von 11 Tagen n. d. Temp.-Abfall – Puls langsamer: 64–94
		II. 17 Tage	36,7—37,3	88—127	75— 95	
39	7 Jahre ♀	I. 14 Tage	36,4—39,8	74—141	85—100	Pirquet +
		II. 16 Tage	36,3—37,5	76—123	80—100	
40	7 Jahre ♂	I. 14 Tage	36,4—39,5	63—112	80— 95	Minimale Pulsfrequenz nach dem Temperaturabfall
		II. 18 Tage	36,5—37,3	72—107	75—100	
41	9 Jahre ♀	I. 14 Tage	36,4—39,5	73—120	76— 90	
		II. 10 Tage	36,3—37,1	72—108	85— 95	
42	11 Jahre ♂	I. 14 Tage	36,8—40,3	64—107	80— 95	Pirquet +
		II. 18 Tage	36,5—37,5	58—118	80—100	
43	12 Jahre ♀	I.–II. 15 Tage	36,2—38,5	56—134	95—130	Blutdruckschwankung unregelmäßig
44	18jähriger Bauer	I.–II. 12 Tage	36,0—38,5	53— 86	95—110	Blutdruckschwankung unregelmäßig
45	20jähriger Soldat	I. 13 Tage	36,5—40,5	68—108	95—115	Blutdruck etw. niedriger zur Zeit d. Fiebers
		II. 11 Tage	36,5—37,7	64— 92	105—130	
46	24jährige Arbeiterin	I.–II. 14 Tage	36,0—40,0	56—108	100—120	Blutdruckschwankung unregelmäßig

Tabelle 6. *Scarlatina. Varicella.*

	Nr.	Alter, Geschlecht, Beschäftigung	Periode, Krankheitstage	Temperatur Grad	Pulsfrequenz	Systolischer Blutdruck	Anmerkungen
Varicella	47	8 Jahre ♂	I. 4—12 T.	36,7—40,6	80—144	80—105	Keine regelmäßigen Blutdruckschwankungen
			II. 16—19 T.	36,5—37,1	62—102	95—105	
	48	20jähriger Soldat	I.–II. 4—15 T.	36,2—39,4	56—106	100—125	
Scarlatina	49	20jährige Magd	I. 5—18 T.	36,2—39,1	48—122	95—115	
			II. 28—43 T.	36,0—37,0	60— 84	100—115	

Morbilli ac varicella.

3 Kinder erkrankten während der Rekonvaleszenz nach eben überstandenen Masern an Windpocken.

Der Krankheitsverlauf ist in 3 Perioden eingeteilt:

1. die Masernperiode, 2. die Varicellaperiode, 3. die Rekonvaleszenzperiode.

Tabelle 7. *Morbilli ac varicella.*

Nr.	Alter, Geschlecht	Periode; Krankheitstage	Temperatur Grad	Pulsfrequenz	Systolischer Blutdruck	Anmerkung
50	$3^1/_2$ J. ♀	Morb. 3—14 T.	36,6—40,0	100—164	65—105	Während des Masernfiebers Puls beschleun., Blutdruck erhöht.
		Varic. 15—32 T.	36,4—39,0	106—168	65— 85	
		Rekon. 36—39 T.	36,4—37,2	82—134	75— 85	
51	4 J. ♀	Morb. 4—19 T.	36,2—39,9	64—144	65— 90	Während des Masernfiebers Puls beschleun., Blutdruck erhöht.
		Varic. 20—36 T.	36,1—38,8	80—150	65— 85	
		Rekon. 45—48 T.	36,1—36,9	90—120	75— 80	
52	10 J. ♂	Morb. 6—14 T.	36,3—39,0	60—105	85—105	Während des Varicellafiebers Puls beschleun., Blutdruck erhöht.
		Varic. 15—31 T.	36,5—39,0	64—124	105—115	
		Rekon. 32—37 T.	36,2—37,2	86—120	90—105	

Für Morbilli, Varicella und vielleicht auch für Scharlach sind bei erhöhter Temperatur beschleunigte Pulsfrequenz und *normaler Blutdruck* charakteristisch.

Bei 3 Kindern, die nach überstandenen Masern noch an Varicella erkrankten, *stieg* der Druck während des Fiebers und der Pulsbeschleunigung, bei Nr. 50 und 51 zur Zeit der Masern- und bei Nr. 52 zur Zeit der Varicellainfektion. Der diastolische Blutdruck folgte in allgemeinen Zügen dem systolischen.

Außerdem beobachtete ich noch folgende Fälle (s. Tab. 8).

Nr. 58. Die Pat. erholt sich endgültig nach dem fast 2 Monate langem Leiden. Weitgehender Kräfteverfall. Zur Fieberzeit *Puls beschleunigt*, ohne Parallelismus mit der Temperatur, *Blutdruck normal*; zeigt vorübergehend (2 Messungen) am 33. Krankheitstage (Zustand der Pat. bedenklich!) Werte von 80 und 85 mm.

Bei all diesen Erkrankungen ist zur Fieberzeit der Puls beschleunigt (abgesehen vom Beginn der Meningitis tuberc.), *der Blutdruck* unverändert; bei Angima Plaut-Vincenti und Erysipel verlaufen Temperatur- und Pulsfrequenzkurven annähernd parallel.

Der diastolische Blutdruck folgt im großen und ganzen dem systolischen. Die Amplitude bleibt unverändert.

Überblicken wir die bisherigen Ergebnisse, so läßt sich also feststellen, daß bei einer Reihe von verschiedenen Infektionskrankheiten, Masern, Windpocken, Scharlach, Erysipel, Angina Plaut-Vincent im Fieberstadium bei erhöhter Pulsfrequenz der Blutdruck unverändert auf der normalen Höhe blieb; bei Fleckfieber und schwerer Tuberkulose

Tabelle 8.

Nr.	Diagnose	Alter, Geschl., Beschäft.	Dauer der Beobacht.	Temperatur Grad	Pulsfrequenz	Systolisch. Blutdruck	Anmerkung
53	Mening. tbc.	13 J. ♀	8 T.	37,5—39,5	96—146	100—115	Hoffnungslos, Pulfr. v. Tag z. T. ansteigend, ohne Zusammenhang mit der Temperatur, Blutdruck normal.
54	Mening. tbc.	18 jähr. Bauer	5 T.	37,0—38,5	56— 90	100—125	
55	Mening. tbc.	22 jähr. Bauer	4 T.	39,2—39,9	68—112	100—110	
56	Angina Pl.-V.	20 jähr. Soldat	3—7 Tage	36,1—39,6	56—116	100—110	Puls z. Zt. des Fiebers beschleunigt.
57	Erys. crur. d.*)	21 jähr. Soldat	2—8 Tage	36,4—38,7	52— 96	100—110	Puls z. Zt. des Fiebers beschleunigt.
58	Empyem, dextr. p. part.**)	32 jähr. Bäuerin	15—54 Tage	36,0—39,4	72—126	80—125	

war der Blutdruck stark erniedrigt, die Pulsfrequenz hoch; beim Abdominaltyphus gewöhnlich der Blutdruck niedrig, die Pulsfrequenz wenig oder unbedeutend erhöht, weniger oft der Blutdruck bei beschleunigtem Puls an der unteren Grenze der Norm. Weniger typisch verhielten sich die Fälle von Paratyphus-B. Praktische diagnostisch wichtige Folgerungen werden sich daraus kaum ergeben. Immerhin wird niedriger Blutdruck neben geringer Blutfrequenz bei einer fieberhaften Krankheit im Zweifelsfalle für Abdominaltyphus bzw. Paratyphus-B. sprechen, z. B. gegen tuberkulöses Fieber. Wichtiger scheint mir, daß nach der Feststellung dieses eigentümlichen Verhaltens die in bekannten Lehrbüchern vertretene Behauptung — ein niedriger Blutdruck verschlechtere die Prognose beim Abdominaltyphus, revidiert werden muß. Endlich kann die zweifellose (wenn auch nicht immer ausgesprochene) Neigung den Blutdruck herabzusetzen — die auch in leichtesten Fällen und besonders auch beim Hypertoniker zum Ausdruck kommt, bedeutungsvoll für die Pathologie des Abdominaltyphus werden.

Über die Ursachen der Depression des Blutdruckes läßt sich zur Zeit nichts sicheres sagen. Die Faktoren, die die Höhe des Druckes bedingen, sind Schlagvolumen, Pulsfrequenz und periphere Widerstände. Letztere sind wahrscheinlich beim T. abd. erniedrigt, ebenso aber auch bei ande-

*) *Reynaud* fand bei *Erysipel* (16 Fälle) leichte initiale Steigerung des Blutdrucks.

**) Nach *Bazewitsch* verschwinden die durch die Geburt bedingten Blutdruckveränderungen im Laufe einer Woche. Bei unserer Pat. begann die Messung $2^1/_2$ Wochen nach der Entbindung.

ren Infektionen. Bei experimentell infizierten Tieren (Pneumokokken, Pyocyaneus, Diphtherie) vermißten *Romberg*, *Päßler* u. a. einen Einfluß auf den Blutdruck. Daß das Schlagvolumen bei Typhus kleiner ist als bei anderen Infekten, ist durch gar nichts zu beweisen, besonders für leichte Fälle sehr unwahrscheinlich. Dagegen lassen sich meine Beobachtungen wohl für die Ansicht verwerten, daß die bekannte geringe Frequenz des Typhusherzens die Ursache des niedrigen Blutdrucks ist, jedenfalls daß Pulsfrequenz und Blutdruck miteinander in Beziehung stehen, denn mit wenigen Ausnahmen war der Blutdruck gerade in den Fällen mit langsamem Pulse besonders deutlich erniedrigt. In den anderen Fällen vermochte vielleicht die frequentere Herztätigkeit den durch veränderte periphere Widerstände niedrigen Druck wieder in die Höhe zu treiben.

Auch die Ursachen der relativen Bradykardie beim T. abd. sind noch dunkel.

Die Beschleunigung der Pulsfrequenz kann aus 3 Gründen ausbleiben:

1. Affektion des Herzmuskels selbst;

2. Reizung des die Herztätigkeit hemmenden Apparates [Parasympathicus, Herzganglien*)];

3. Parese des die Herztätigkeit beschleunigenden Apparates (Sympathicus, Herzganglien).

Die degenerativen Prozesse im Herzmuskel beim T. abd. sind von *Zenker* (zit. nach *Huguenin*), *Laennec*, *Stockes*, *Hayem* (zit. nach *Liebermeister*), *Romberg*, *Böttcher*, *v. Schrötter*, *Schottmüller* (S. 448), *Liebermeister* (S. 120), *Landouzy* und *Siderey* (zit. nach *Huguenin*), *Villeneuve*, *Schmaltz*, *Ortner* u. a. nachgewiesen, wenn auch hauptsächlich für die schwereren Fälle, die auf den Sektionstisch kamen.

Hasenfeld, der Tiere mit experimentell lädierten Herzklappen mit Pyocyaneus infizierte, fand das Herz fähig den Defekt trotz des Fiebers zu kompensieren. Für idiopathische Herzmuskelerkrankungen ist eher die Tachykardie als die Bradykardie charakteristisch. Bei Herzverfettung konnte *Krehl*[2]) keinen Zusammenhang zwischen der Muskelentartung und den objektiven Symptomen finden. *Welch* [zit. nach *Krehl*[1])], der bei Kaninchen eine fettige Degeneration des Herzmuskels erzeugte, indem er die Tiere 3 Wochen lang in einer 40° warmen Umgebung hielt, fand bei diesen Tieren normalen Blutdruck. *Strauß* konnte keine bestimmte Beziehungen zwischen Blutdruckhöhe und Herzerkrankungen ermitteln.

Der Ursprung der Bradykardie bei schwerer postinfektiöser Myokarditis nach Diphtherie mit letalem Ausgang ist unaufgeklärt. *Schrötter* und *Hollwachs* halten die Muskelschwäche für mögliche Ursache. *Girard* hält bloß nervösen Ursprung für wahrscheinlich. *Huchard* (zit. nach

*) Vgl. dazu *Charrin* und *Gley*.

Duret) und *Duret* nehmen eine Reizung des hemmenden Nervenapparates infolge einer bulbären Anämie an.

Für Scharlach (s. *Romberg*, *Th. Escherich* und *Béla Schik*) und Fleckfieber (*Zlatogorow*), bei welchen auch weitgehende Herzmuskeldegeneration gefunden wird, ist eine starke Beschleunigung der Pulsfrequenz charakteristisch.

Bei unseren Unterleibstyphuskranken fehlten jegliche Symptome der Herzschwäche. Perkutorisch und auskultatorisch konnte auch keine Veränderung am Herzen konstatiert werden. Bei Nr. 15 (s. S. 483), der an einer erworbenen Polyarthritis rheumatica, Mitralinsuffizienz und essentiellen Hypertonie litt und eine starke Blutdrucksenkung ohne Pulsbeschleunigung aufwies, konnte beim besten Willen keine Dekompensation des Herzens festgestellt werden. Der Patient fühlte sich während der ganzen Dauer der Krankheit wohl*). Ausgesprochen niedriger Blutdruck und langsamste Pulsfrequenz wurden gerade in den leichtesten Typhusfällen (Nr. 1, 2, 3), die jedenfalls gar keine Symptome von Herzinsuffizienz zeigten, beobachtet. Typhöse mit bedeutend schwereren Symptomen (Nr. 9, 10 und 11) hatten einen höheren Blutdruck bei beschleunigtem Puls. Wie der Fall Nr. 10 (s. S. 481) zeigt, konnte das Herz einer Typhösen auf zentrale Reize mit einer Frequenzbeschleunigung und Blutdruckerhöhung reagieren.

Wenn also beim Unterleibstyphus eine Herzmuskeldegeneration auch besteht, so ist sie doch kaum die Ursache des relativ langsamen Pulses und des niedrigen Blutdruckes.

Liebermeister, der als erster auf die Diskrepanz zwischen Pulsfrequenz und Temperatur beim T. abd. hinwies und nach dessen Beobachtung die ambulatorischen afebrilen Typhusformen bradykardisch (60—48 Schläge in der Min.) sind, stellte die Hypothese des erhöhten Vagustonus beim Unterleibstyphus aus. Die Untersuchungen von *Dehio*, *v. Schrötter* u. a., die durch Atropininjektion bei Typhuskranken keine Pulsfrequenzsteigerung erzielen konnten, machten diese Hypothese unhaltbar.

Am wahrscheinlichsten ist wohl die Annahme, daß das Typhustoxin den Apparat, welcher die Herztätigkeit anregt, paralysiert und auf diese Weise eine kompensatorische Vermehrung der Herzarbeit verhindert.

Zusammenfassung.

Beim *Typhus abdominalis ist der systolische und der diastolische Blutdruck oft niedrig*; auch Hypertonien können im Verlauf des abdominalis zeitweilig verschwinden. Er steigt wieder in der Rekonvaleszenz. Seine

*) Anderthalb Jahre später tritt Pat. wieder in die Klinik ein. Endokarditis. Exitus letalis infolge einer Hirnembolie. Sektionsbefund: weitgehende Zerstörung der Aortenklappen, relative Insuffizienz der Mitralklappe infolge starker Erweiterung des linken Ventrikels. Der systolische Blutdruck hielt sich trotz weitgehender Schwäche des Herzens auf normaler Höhe (nicht unter 100 mm Hg).

Höhe hängt nicht ab von der Schwere des Falles, seiner Dauer, der Temperaturhöhe, dem Kräftezustand des Patienten und der Bettruhe, dagegen wahrscheinlich von der Pulsfrequenz. Ist diese gering, so ist der Druck meist subnormal. Die meisten unkomplizierten Fälle mit beschleunigter Pulsfrequenz haben dagegen einen mehr oder weniger normalen Blutdruck.

Weder die Degeneration des Herzmuskels, noch eine Reizung herzhemmender Nerven kommen als Ursache des langsamen Typhuspulses in Betracht. Es bleibt also die Annahme einer Hemmung des herzbeschleunigenden Apparates übrig.

Das bearbeitete Krankenmaterial stammt außer der Medizinischen Klinik aus dem Infektionshospital und der Universitätsnervenklinik; den Leitern und Assistenten dieser Institute danke ich für ihr freundliches Entgegenkommen.

Literatur.

Arnheim, F., Zeitschr. f. klin. Med. **5**, 363. 1882. — *Arrak, A.*, Zeitschr. f. klin. Med. **96**, 453. 1923. — *Babajew-Babajan, A. N.*, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1887. (Russisch.) — [1]) *v. Basch, S.*, Zeitschr. f. klin. Med. **2**, 79. 1881. — [2]) *v. Basch, S.*, Zeitschr. f. klin. Med. **3**, 502. 1881. — *Batzewitzch, E.*, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1890. (Russisch.) — *v. Benczur, I.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 22, S. 1030. — *Böttcher, A.*, Virchows Archiv **13**, 230. 1858. — *Bosc* u. *Vedel*, Arch. gén. de méd. 1904, T. 2, S. 2794. — *Burckhardt, M.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **70**, 236. 1901. — *Cazes, Fr.*, De la tension artérielle dans quelques états pathologiques. Thèse de Paris 1890. — *Charrin* u. *Gley*, Compt. rend. de l'Acad. des Sc. 1893, S. 1475. — *Christeller, P.*, Zeitschr. f. klin. Med. **3**, 33. 1881. — *Cotte, A.*, Quelques recherches cliniques sur le pouls et la tension artérielle dans la variole. Thèse de Paris 1901. — *Curschmann, H.*, Der Unterleibstyphus 1913. — *Cushing, H. H.*, Das neue Sphygmomanometer für klinische Zwecke von Riva-Rocci. Inaug.-Diss. München 1898. — *Dehio, K.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **52**, 74. 1894. — *Denis, Arm.*, Le pouls et la tension artérielle dans la diphtérie. Thèse de Paris 1903. — *Dreispul, H.*, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1889. (Russisch.) — *Durand-Viel, P.*, Des variations de la pression artérielle au cours de quelques maladies chez les enfants. Thèse de Paris 1903. — *Duret*, L'Anémie bulbaire et ralentissement du pouls. Thèse de Paris 1878. — [1]) *Ehret*, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 606. — [2]) *Ehret*, Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 959. — *Eckert, A.*, Wratsch **2**, 220. 1882. (Russisch.) — *Escherich* und *Bela Schik*, Scharlach 1912. — [1]) *Federn, S.*, Zentralbl. f. Physiol. **13**, 558. 1899. — [2]) *Federn, S.*, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. **21**, 557. 1904. — *Fellner jun., B.*, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1907, S. 404. — *Fick, A.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **30**, 597. 1883. — *Frenkel, S.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **46**, 542. 1890. — *Gärtner, G.*, Ein neuer Blutdruckmesser. Münch. med. Wochenschr. 1899, S. 877. — *Geisböck, F.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **83**, 364. 1905. — *Girard, I.*, Le cœur dans la diphtérie. Thèse de Paris 1902. — *Gumprecht*, Dtsch. med. Wochenschr., Vereinsbeilage 1899, S. 230. — *Hampeln, P.*, St. Petersburger Wochenschr. 1903, Nr. 1, S. 1. — *Hasenfeld, A.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **64**, 768. 1899. — *Hayashi, T.*, Inaug.-Diss. Erlangen 1901. — *Hegerstedt, A.*, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1894. (Russisch.) — *Heidenhain*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **5**, 107. 1872. —

Hensen, H., Dtsch. Arch. f. klin. Med. **67**, 436. 1900. — *Hering, E.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 306. 1920. — *Hill, J.*, and *M. Flack*, On the method of measuring the systolic pressure in man, and the accuracy of this method. Brit. med. journ. **1**, 272. 1909. — *Hirsch, K.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **70**, 219. 1901. — *Höber, R.*, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1919. — *Hollwachs, W.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **64**, 770. 1899. — *Huguenin, P.-Ch.*, Étude anatomo-pathologique et clinique de la myocardite infectieuse diphtérique. Thèse de Paris 1890. — [1]) *Hürthle, K.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **43**, 399. 1888. — [2]) *Hürthle, K.*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **49**, 29. 1891. — *Janowsky, W.*, „Blutdruck-Diskussion". Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1907, S. 415. — *Jellinek*, Zeitschr. f. klin. Med. **39**, 453. 1900. — *Kaufmann, J.*, und *W. de Bary*, Berl. klin. Wochenschr. 1888, S. 557. — *Kayser-Petersen, I. C.*, Fortlaufende Blutdruckmessungen bei Infektionskrankheiten (Typhus und Grippe). Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. **34**, 431. 1922. — *Kempmann, W.*, Pneumonie und Blutdruck. Münch. med. Wochenschr. 1924, S. 170. — *Klemperer, G.*, Klinische Diagnostik 1922. — *Kluge, G.*, Inaug.-Diss. Kiel 1893. — *Kolle, W.*, und *Hetsch*, Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten 1919, S. 360. — *Kolossova, A.*, Préssion sanguine chez les enfants dans les conditions physiologiques et pathologiques avec le tonometer de Gaertner. Thèse de Lausanne 1902. — *Kraus, F.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1909, S. 235. — [1]) *Krehl, L.*, Pathologische Physiologie 1920. — [2]) *Krehl, L.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **51**, 416. 1893. — *Kylin, E.*, Klinische und experimentelle Studien über die Hypertoniekrankheiten. Stockholm 1923. — *Langendorff, O.*, Der Kreislauf des Blutes. S. N. Zuntz und A. Loewy: Physiologie des Menschen 1913, S. 363. — *Liebermeister, C.*, Abdominaltyphus. Ziemssens Handbuch der spez. Pathol. und Therapie Bd. 2, Teil 1. 1876. — *Magnus, R.*, Zeitschr. f. Biol. **33**, 178. 1896. — *Martin, A.*, Münch. med. Wochenschr. 1903, S. 1021 u. 1072. — *Masing, E.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **74**, 253. 1902. — *Mosen, R.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **52**, 601. 1894. — *Müller, O.*, und *Blauel*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **91**, 517. 1907. — *Müller, O.*, und *R. Siebeck*, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1907, S. 57. — [1]) *Münzer, E.*, Berl. klin. Wochenschr. 1916, S. 766 u. 806. — [2]) *Münzer, E.*, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **4**, 134. 1907. — *Neisser*, Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 557. — *Neu, M.*, Experimentelle und klinische Blutdruckuntersuchungen mit Gärtners Tonometer. Inaug.-Diss. Heidelberg 1902. — *Okunew, W.*, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1890. (Russisch.) — *Ortenau, G.*, Über das Sphygmomanometer von Basch. Inaug.-Diss. München 1887. — *Ortner, N.*, Klinische Beobachtungen über das Verhalten der Kreislaufsorgane bei akuten Infektionskrankheiten, insbesondere bei Typhus abdominalis. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1904, S. 255. — [1]) *Pachon, V.*, Sur la méthode des oscillations et les conditions correctes de son emploie en sphygmomanométrie clinique. Compt. rend. de la soc. de biol. 1909, S. 733. — [2]) *Pachon, V.*, Sur l'erreur de principe de la méthode Riva-Rocci pour la determination de la pression artérielle chez l'homme. Compt. rend. de la soc. de biol. 1909, S. 955. — [1]) *Pässler, H.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **64**, 715. 1899. — [2]) *Pässler, H.*, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1898, S. 438. — [3]) *Pässler* und *Romberg*, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1896, S. 256. — *Papillon, G.-E.*, Diagnostic précoce de la tuberculose pulmonaire en particulier chez les chlorotiques. Thèse de Paris 1897. — *Rabinowitz, L.*, Blutdruckbestimmungen an unverletzten Gefäßen des Menschen und der Tiere. Inaug.-Diss. Königsberg i. P. 1881. — [1]) *v. Recklinghausen, H.*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **46**, 78. 1901. — [2]) *v. Recklinghausen, H.*, Unblutige Blutdruckmessung. 1. u. 2. Abhandlung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **55**, 375 u. 412. 1906. — *Reichmann, Ed.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1889, S. 784. — *Reynaud, G.*, L'hypotension artérielle

et sa valeur clinique dans les états toxiques et infectieux. Thèse de Paris 1901. — [1]) *Romberg, E., H. Pässler, C. Bruhns* und *W. Müller*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **64**, 652. 1899. — [2]) *Romberg, E.*, Berl. klin. Wochenschr. 1895, S. 1109 u. 1136. — [3]) *Romberg, E.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **48**, 369. 1891. — *Rosen, B.*, Inaug.-Diss. Dorpat 1891. — *Rossysky, D. M.*, Wratschebnaja Gaseta 1917, Nr. 17, Beilage. (Russisch.) — *Rumpf*, Dtsch. med. Wochenschr. 1923, S. 71. — [1]) *Sahli, H.*, Über die Messung des arteriellen Blutdrucks beim Menschen. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde **24**, 73. 1923. — [2]) *Sahli, H.*, Klinische Untersuchungsmethoden **1**, S. 191 u. **2**, „Nachträge", S. 1264. 1913—1920. — [3]) *Sahli, H.*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **81**, 493. 1904. — *Ssassaparel, L. W.*, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1902. (Russisch.) — *Schapiro, G.*, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1881. (Russisch.) — *Schilling, F.*, Münch. med. Wochenschr. 1906, S. 1105. — *Schleisiek, B.*, Untersuchungen mit dem Gärtnerschen Tonometer. Inaug.-Diss. Rostock 1901. — *Schmaltz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **85**, 10. 1906. — *Schottmüller, H.*, Die typhösen Erkrankungen. Handb. d. inn. Med. v. L. Mohr u. K. Staehelin Bd. 1, S. 452. 1911. — *v. Schrötter, L.*, Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1899, S. 23. — *Schüle*, Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 726. — *Sladkow, A. A.*, Inaug.-Diss. St. Petersburg 1903. (Russisch.) — *Staehelin*, Ref. in Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1096. — *Strasburger, J.*, Zeitschr. f. klin. Med. **54**, 373. 1904. — *Strauss, O.*, Blutdruckmessungen mit dem Freyschen Apparate und Versuche die Ergebnisse praktisch zu verwerten. Inaug.-Diss. Heidelberg 1901. — *Tavaststjerna, A.*, Zur Kenntnis der individuellen Schwankungen des Blutdrucks beim gesunden Menschen. Skandinav. Arch. f. Physiol. **21**, 405. 1909. — [1]) *Tigerstedt, R.*, Physiologie des Kreislaufs **3**. 1922. — [2]) *Tigerstedt, R.*, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Bd. 1. 1919. — [1]) *Usskow, L.*, Zeitschr. f. klin. Med. **66**, 90. 1908. — [2]) *Usskow, L.*, Wratsch 1901, Nr. 45, S. 1370. (Russisch.) — [1]) *Vaschide, N.*, et *I.-M. Lahy*, La technique de la mesure de la pression sanguine particulièrement chez l'homme. Arch. gén. de Méd. **8**, 349. 1902. — [1]) *Vaschide, N.*, et *I.-M. Lahy*, Les données experimentales et cliniques de la mesure de la pression sanguine. Arch. gen. de Méd. **8**, 711. 1902. — *Villeneuve, L.*, De la pression artérielle dans la fièvre typhoide. Thèse de Montpellier 1899. — *Volhard*, Über die Messung des diastolischen Blutdrucks beim Menschen. Verhandl. d. dtsch. Kongr. f. inn. Med. 1909, S. 200. — *de Vries-Reilingh, D.*, Zeitschr. f. klin. Med. **83**, 251. 1916. — *Weigert, K.*, Über das Verhalten des arteriellen Blutdrucks bei den akuten Infektionskrankheiten. Samml. klin. Vortr. 1907, Nr. 459, S. 65. — *Wetzel, A.*, Zeitschr. f. klin. Med. **5**, 323. 1882. — *Winograd, I. B.*, Inaug.-Diss. Moskau 1900. (Russ.) — [1]) *Zadek, I.*, Zeitschr. f. klin. Med. **2**, 509. 1881. — [2]) *Zadek, I.*, Die Messung des Blutdrucks am Menschen mittels des Baschschen Apparates. Inaug.-Diss. Berlin 1880. — *Zlatogorow, S. I.*, Fleckfieber. 1915. (Russisch.) — *v. Ziemssen*, Münch. med. Wochenschr. 1894, S. 841.

Die biologische Leukocytenkurve der Impfrecurrens der Paralytiker.

2. Mitteilung[1]).

Von
Regierungsmedizinalrat Dr. Sagel, Arnsdorf.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 13. Dezember 1924.)

Auf Anregung von *Viktor Schilling*, eine „*biologische Leukocytenkurve*" bei Impfrecurrens mit möglichst kurzen Pausen zwischen den einzelnen Untersuchungen zu gewinnen, habe ich bei einem mit Recurrens-Duttoni behandelten Paralytiker 28 Krankheitstage hindurch das Blutbild in dreistündigen Intervallen festgestellt. Derartige Kurven liegen in gleicher Vollständigkeit bisher erst bei Malaria vor (s. *Schilling*, *Joßmann*, *Hoffmann*, *Rubitschung* und *van der Spek* Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 742ff.).

Die Durchführung war natürlich nur bei einem hochgradig stumpfen und fast reaktionslosen Kranken möglich, da bei der so häufigen Vornahme der an und für sich zwar durchaus harmlosen, kurzen, schmerzlosen und einfachen Methode bei einem klaren und besonnenen Menschen die Geduld allzu stark in Anspruch genommen worden wäre.

Das Ergebnis dieser mühevollen Arbeit, an deren Zustandekommen unsere technische Assistentin Fräulein *Wacker* durch ihren unermüdlichen, opferfreudigen Fleiß in hervorragender Weise Anteil hat, ist die nebenstehende Kurve. Sie vermeidet nach Möglichkeit Untersuchungslücken, die den gesetzmäßigen Ablauf des pathologischen Geschehens verdecken und zu widerspruchsvollen groben Täuschungen Anlaß geben müssen bei einem Gewebe, das dauernd im Fluß und wandelbar sonder gleichen ist, wie das Blut. Wie die Kurve ein ganz anderes Antlitz erhalten, fast zur Unkenntlichkeit entstellt würde, wenn man nur einige Nachtmessungen ausfallen ließe, ist mühelos erkennbar.

---

[1]) I. Mitteilung siehe Zeitschr. f. klin. Med. **101**, 390ff. 1925. Beitrag zur Kenntnis des weißen Blutbildes bei der zu Heilzwecken bei Dementia paralytica vorgenommenen künstlichen Infektion mit Spirochaeta Duttoni und Versuch, bestimmte Querschnitte dieser Blutbildkurve als Indikator für eine individualisierende Weiterbehandlung der mit Recurrens behandelten Paralytiker zugrunde zu legen.

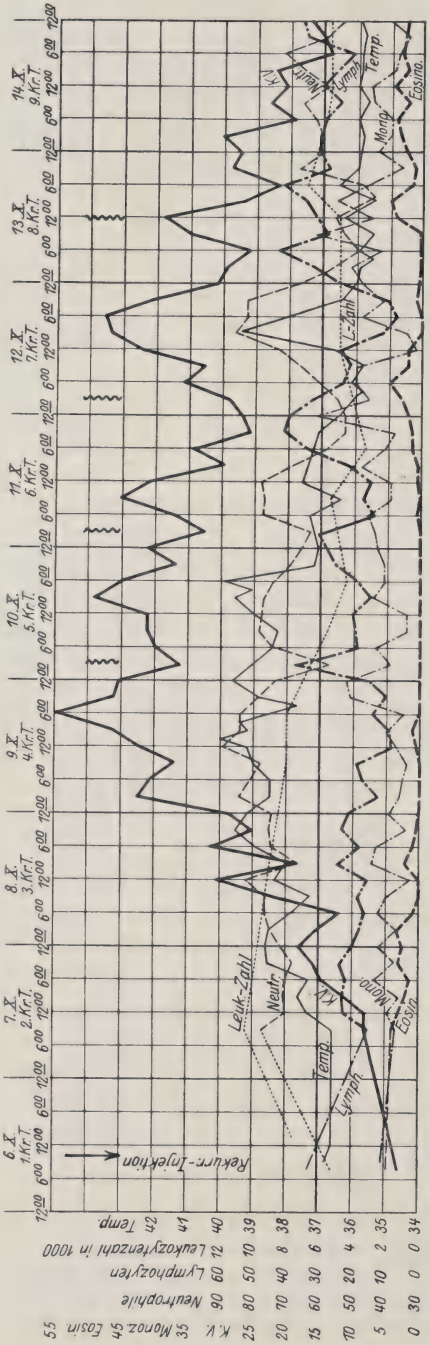


Abb. 1.

Die Grundregeln, die *Schilling* in langjährigen Studien aus sehr zahlreichen Einzeluntersuchungen feststellte und für die Hämatologie zu fruchtbaren Ideen verwob, demonstriert sie in einem klassischen Bilde.

Da ich im ersten Teil der Arbeit bereits Leukocytenkurven bei Impfrecurrens analysiert habe, will ich mich bei dieser Kurve lediglich auf die Besprechung von dem beschränken, was besonders erwähnenswert ist. Die beredetste Sprache redet bei genauem Studium die Kurve selbst.

Die Kurve zeigt zunächst in eindeutiger Durchsichtigkeit das *gesetzmäßige*, maschinenartig präzise Nacheinander des sinnfälligen Wirkens der drei verschiedenen Blutsysteme während der Infektion; der Granulocyten, der Monocyten und der Lymphocyten in jenen Phasen, die, ihrer biologischen Bedeutung entsprechend, als *Kampf-*, *Überwindungs- oder Abwehr-* und als *Heilphase* bezeichnet werden.

Sie bietet dieses Spiel wiederholt in allen Einzelheiten, vertieft hierdurch unsere Kenntnisse von den Umwälzungsprozessen, die das klinische Bild uns nur oberflächlich skizziert, erlaubt Rückschlüsse auf die Tätigkeit und den Zustand der blutbildenden Or-

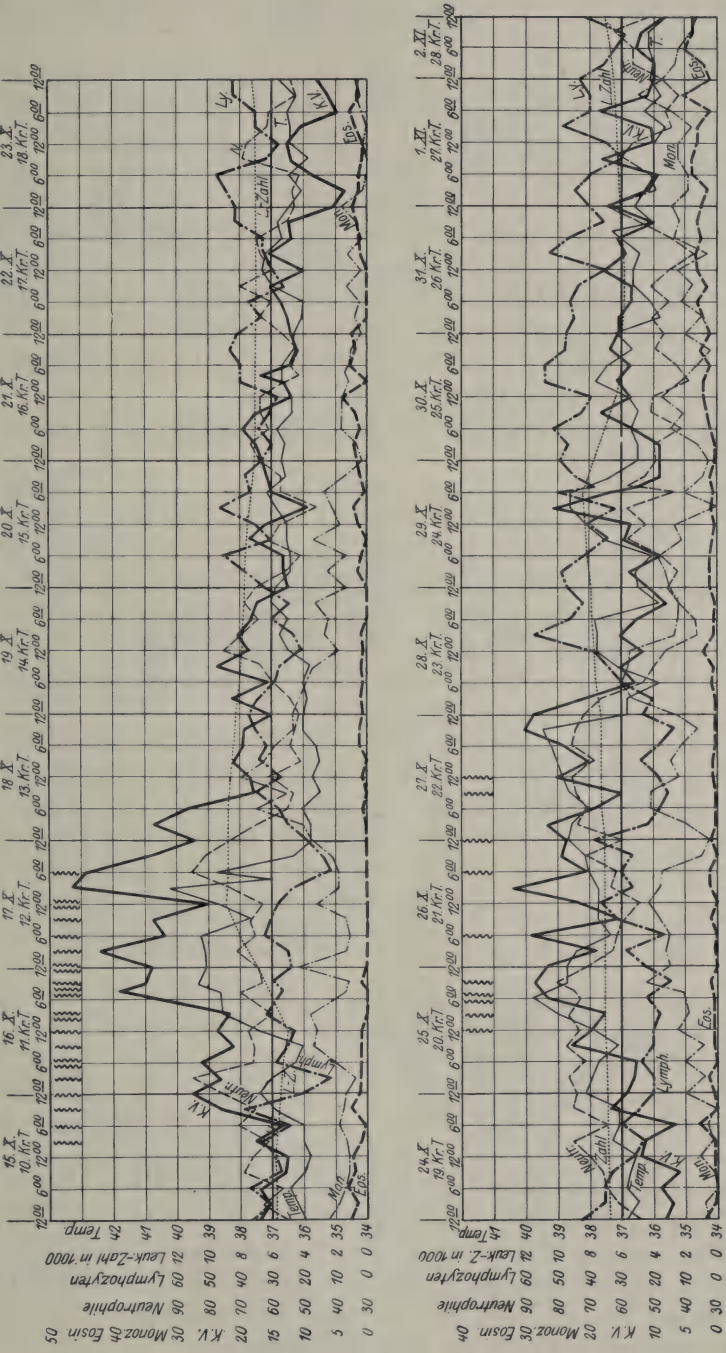

Temp
Leuk.-Zahl in 1000
Lymphozyten
Neutrophile
K.V.
Monoz. Eosin
Lymph
Mon
Eos
Neutr
Zahl

Abb. 2 und 3.

gane und läßt uns die wunderbare Harmonie der Zusammenarbeit derselben ahnen.

Die *Neutrophilen* folgen im allgemeinen den durch die Temperaturen symbolisierten akuteren Krankheitsprozessen und treten während der Anfälle in hohen Zahlen in der „neutrophilen Kampfphase" in Erscheinung. Deutlich ist ihr Parallelismus mit der Kernverschiebung insofern, als ihre relative Steigerung mit einem Anstiege des Kernverschiebungsbildes Hand in Hand geht. Von überstrahlender Klarheit ist aber erst die Kernverschiebungskurve, deren mächtiger Ausschlag den rechten Maßstab für das pathologische Geschehen abgibt. In ihr sehen wir besonders die Funktion des granulopoetischen Markorganes sich spiegeln. Die Kernverschiebung reichte hier niemals über die Jugendformen hinaus nach links.

Die *Eosinophilen* zeigen prompt Abfall beim Anfall und Wiederanstieg mit den Heilphasen.

Bei den *Monocytenbewegungen* sind bemerkenswert: 1. die *prodromalen* Schwankungen am 8. X., 2. die jedem der vier Krisen des ersten Anfalles entsprechenden kritischen Monocytosen, die bis zur letzten Krise am 13. X. stufenweise ansteigen, 3. die theoretisch höchst bedeutsame, *noch höher* reichende Reaktion am 18. X., im Anschluß an den zweiten Fieberanfall, während dem sich schon vorher und zeitiger als im ersten Anfall mehrere kurze Monocytenanstiege gezeigt hatten, 4. die allgemeine Höhe im dritten Anfall.

Die *Lymphocyten* bieten deutlichen Anstieg in allen Intervallen, im Kleinen ebenso wie im Großen; sei es kurzdauernd während der Einschnitte innerhalb der einzelnen Attacke, sei es in den großen Zwischenzeiten zwischen den Rückfällen. Auch bei ihnen ist die Tendenz, im Laufe der Infektion bei jedem Anfall mehr und mehr anzusteigen, bis sie gegen Ende hin auch bei Temperaturerhöhungen hohe Werte behalten und schließlich in die hochwertige Heilphase ausmünden, klar ersichtlich.

Fassen wir zusammen: *Der große Überblick über die ganze Kurve lehrt für jeden Einsichtigen die Massierung der Neutrophilen samt ihrer Kernverschiebung im ersten Kampf, die schon kürzere heftige zweite Reaktion, die langhin abfallenden Rückzugsgefechte gegen den abziehenden Gegner im dritten Anfall. Ebenso klar sieht man die Monocyten in der Mitte, immer schneller und stärker mit jedem der drei Gefechte eingreifend als die großen Aufräumer, die Begleiter der kräftigen Abwehr durch Immunisierung, daher ihre immer höhere Kurve und anhaltendere Tätigkeit in jedem neuen mehr immunisierten und sensibilisierten Prozeß. Endlich erscheint die Lymphocytose als die aufbauende und sanierende mit jeder Attacke auf höherer Basis; ihr Schwergewicht läßt sich ohne weiteres nach der entgegengesetzten Seite wie neutrophil erkennen.*

Wir dürfen die Kurve in allen ihren Einzelheiten als den bisher vollständigsten Beweis der Richtigkeit der zitierten Leukocytengesetze bezeichnen.

Besonders interessant ist der Vergleich mit der Schilling-Rubitschungschen Malariakurve, die in straffen 24stündigem Verlaufe schon die 3 Phasen voll durchläuft, so wie es hier die kurzen Pseudokrisen des ersten Anfalles breiter und weniger ausgesprochen andeuten, wie es aber in gleichem Ausmaße erst in dem Gesamtanfall zustande kommt. Während die Autoren für Malaria eine große Grundwelle mit aufgesetzten täglichen, kleineren, steilen Wellen beschreiben, kann man hier sogar 3 Wellen unterscheiden: Die *Grundwelle* vom Ausbruch bis zur Heilung (Massierung der Neutrophilen im ersten Anfall, der Monocyten in der Mitte, der Lymphocyten in der Heilung), die *Anfallswelle*, die in jeder Attacke schwächer wiederkehrt, die pseudokritische, *kurzfristige Schwankung*, die uns der 1. Anfall viermal deutlich erkennen läßt.

Die durch die beiden großen Wellen veränderte Basis des ganzen Leukocytenbildes erklärt erst, warum wir trotz der starken Schwankungen dennoch praktisch verwendbare prinzipielle Verschiedenheiten schon bei Einzelbildern (Kurvendurchschnitten) erhalten: z. B. zwar stets neutrophile Kampfphasen im Beginn der Anfälle, aber immer höhere *prognostisch* wertvolle Lympho-Monocytosen, je mehr der Anfall der Heilung zuliegt.

Die erweisbare Erhöhung und Verlängerung der neutrophilen Kampfphasen, wie sie hier bei der Recurrens schon der Malaria gegenüber sehr deutlich in Erscheinung tritt, führt zu den ausgesprochen neutrophilen Kurven, die *Schilling* als das Charakteristikum der septischen Infektionen im weiteren Sinne angibt, z. B. bei Empyemen, Peritonitis, Leberabszessen u. a. Hier tritt der Umschlag zur Monocytose und Lymphocytose in der Regel erst mit dem Spontandurchbruche oder mit der Operation ein. — Ein Bindeglied ist die Pneumonia crouposa, die tage- und wochenlang die neutrophile Kampfphase stabil zeigt, evtl. bis zum Tode, in günstigem Falle aber mit der Krise umschlagend in absehbarer Zeit spontan in die Mono- und Lymphocytäre Phase übergeht, weil sie in der leukolytischen Periode sich durch die Bronchien nach außen entleeren kann. — Ich stütze mich bei diesem Vergleiche auf die Ausführungen *Schillings* in seinen Arbeiten und auf eine an der Hand meiner *fertigen* Kurve mit ihm geführten Korrespondenz, die ein vollkommenes Einverständnis über die Erklärung dieser Kurve feststellt. Es steht nunmehr zu wünschen, daß auch bei anderen Infektionen die biologischen Leukocytenkurven in ähnlicher Art durchgeführt werden.

Literatur.

Schilling, V., Das Blutbild und seine klinische Verwertung. (Verlag G. Fischer, Jena). —, Praktische Blutlehre (Verlag G. Fischer, Jena). —, Angewandte Blutlehre für die Tropenkrankheiten. (*Mense*, Handbuch der Tropenkrankheiten). — Das Hämogramm in der Poliklinik: Zeitschr. f. klin. Med. **99**, 1/3. 1923. — *Schilling, V., Jossmann, Hoffmann, K., Rubitschung* u. *van der Spek.* Biologisch-klinische Blutstudien über allgemeine Infektionsfragen an der Impfmalaria der Paralytiker, besonders über ihre unspezifische Wirksamkeit. Zeitschr. f. klin. Med. **100**, 6. 1924. — *Sagel*, Beitrag zur Kenntnis des weißen Blutbildes bei der zu Heilzwecken bei Dementia paralytica vorgenommenen künstlichen Infektion mit Spirochaeta Duttoni und Versuch, bestimmte Querschnitte dieser Blutbildkurve als Indikator für eine individualisierende Weiterbehandlung der mit Recurrens behandelten Paralytiker zugrunde zu legen. Zeitschr. f. klin. Med. **101**, S. 390 ff. 1925.

Die Bedeutung des Hämogrammes nach Schilling für Diagnose und Therapie.

Von
Dr. **Benedykt Ziemilski,** Lwow (Polen).

Mit 3 Diagrammen.

(Eingegangen am 23. Oktober 1924.)

In letzter Zeit hat die praktische Bedeutung der cytologischen Blutuntersuchung durch die bekannten *Arneth*schen[1]) Untersuchungen über die neutrophile Kernverschiebung sehr zugenommen. Es erübrigt sich, auf die theoretische Begründung dieser Lehre und auf die Technik einzugehen, da sie in vielen neueren Arbeiten einleitend abgehandelt worden sind. Trotz zahlreicher Bestätigungen [u. a. *Sonnenburg*[2]), *Bochenski*[3]) *Domarus*[4]), *Matthes*[5]), *Leschke*[6]), *Hall Milton*[7]), *Petzentakis*[8]), *Macfie* und *Scott*[9]), *Neeb*[10]), *Treatgold*[11])] kam der „Arneth" in die Praxis nicht hinein, hauptsächlich infolge der technischen Schwierigkeiten. Dazu muß man *Arneth* übertriebenes Stützen auf das neutrophile Blutbild und das Ignorieren der übrigen Leukocyten vorwerfen. Erst als die Anhänger seiner Lehre seine Technik zugunsten der vereinfachten *Schillings* verließen, begann er [mit *Stahl*[12]) u. a.], auch die übrigen Leukocytenklassen heranzuziehen und sie in viele Klassen einzuteilen, die die Methode nicht handlicher gemacht haben. Auch die von anderer Seite vorgenommenen Vereinfachungen des *Arneth*schen Grundschemas, vor allem die Kernzahlen durch Zusammenzählung der Segmente, haben nicht den Weg in die Praxis gefunden.

Für die praktische Betätigung wurde der Weg durch die 1911 begonnenen und dann ständig weiter ausgebauten *V. Schilling*schen Methoden[13]) gebahnt, die im wesentlichen eine außerordentliche Vereinfachung des neutrophilen Kernbildes auf vier Klassen (statt der *Arneth*schen mehr als 20 Klassen) und die Einordnung dieser Gruppierung in das *Ehrlich*sche Grundleukocytenbild bedeuteten. *Schilling* hat die dadurch erhaltene einfache Blutformel, erweitert durch die klinische Vordiagnose, die L.-Zahl, den Befund im dicken Bluttropfen, neuerdings *Hämogramm* benannt. Durch die Aufteilung der *Arneth*schen Gruppe T-Kerne (tiefgebuchtete) in die Gruppen Jugendliche und Stabkernige ist dabei eine histologische Verfeinerung erzielt, die vor allem die Trennung akuterer oder heftigerer Infektionen von chronischen oder wenig

virulenten erlaubt, was gerade für die Praxis sehr wichtig ist. Die jugendliche „regenerative" Kern-Verschiebung kann bis zu Myelocyten gehen und zu „leukämoiden" Blutbildern in Ausnahmefällen führen, die sich nur durch das Fehlen von Eosinophilen und Basophilen von echt leukämischen unterscheiden. Das erinnert an die von *Sternberg*[14]) und anderen behauptete Zugehörigkeit der akuten Leukämie zur Sepsis, der *Naegeli* aber das Fehlen der Degenerationszeichen im Protoplasma der Neutrophilen entgegenhält. Neben der regenerativen Form beschrieb *Schilling* auch noch eine „degenerative" Kern-Verschiebung, die sich durch Fehlen oder geringe Zahl der Jugendlichen und starke Degenerationszeichen aller Zellen als eine Lähmung der Leukoplastik (gegenüber der *Arneth*schen absoluten Verbrauchstheorie) kennzeichnet. Ich muß hinzufügen, daß erst die weiter von *Schilling* vorgeschlagene Abschätzung der Leukocytenzahlen nach dem Ausstrich in die Gruppen normal, vermindert, vermehrt (um 12000), stark vermehrt (über 18000) und die hierdurch eingetretene Entbehrlichkeit des Melangeurs die Blutuntersuchung der allgemeinen Praxis zugeführt hat. Die hämatologische Diagnose und Prognose wird nach *Schilling* folgendermaßen aufgebaut: Es werden alle Faktoren, welche auf die einzelnen Blutbildkomponenten einwirken, berücksichtigt; die Summe dieser Faktoren muß einem gewissen Krankheitsbilde von einer gewissen Intensität entsprechen. Beinahe bei allen Infektionskrankheiten und manchen Intoxikationen findet man am Anfang eine neutrophile Leukocytose (Ausnahmen bekannt — Masern, Abdominalis u. a.), in der Rekonvaleszenz Lymphocytose. Die Eosinophilen sind gewöhnlich mit den Lymphocyten vermehrt (Vagotonie), manchmal sind sie unabhängig (Helminthiasis), selten mit den Neutrophilen vermehrt (Scarlatina, [*Ambrus*[15])], Polyarthritis rheumatica [*Bittorf*[16])]. Die *Monocyten* vermehren sich nach *Naegeli*[17]) mit den Neutrophilen, nach *Pappenheim* mit den Lymphocyten, nach *Schilling*, welcher sie mit den Endothelien zu den aus dem Reticuloendothel stammenden Histiocyten (*Aschtoff-Landau-Kiyono*) zählt, vermehren sie sich unabhängig. Letztere Theorie wurde jüngst von *Kohn*[18]) bestätigt. Die Monocyten und Endothelien sind bei Malaria und Endokarditis ulcerosa vermehrt, und da hat das Symptom diagnostischen Wert [*Schilling*[19]), *Morawitz*[20]), *Seyderhelm*[21])]. Die Bedeutung anderer Monocytosen ist unklar, was auch mein Material bestätigte. Da es keine absoluten Zahlen für die K. V. bei verschiedenen Krankheiten gibt, und die K. V. nicht nur von der Art der Noxe, sondern auch von der individuellen Reaktionsfähigkeit des Kranken abhängt (was zusammen erst den Komplex der Infektionskrankheit bildet [*Jürgens*[22])]), ist beinahe immer eine zweite und dritte Untersuchung notwendig, welche die Morbiditätstendenz und damit die Prognose anzeigt. *Schilling*[23]) beschreibt auch sehr treffende Diagnosen und Prognosen, die nur auf

Grund des Blutbefundes gestellt wurden, wobei das Schlüsseziehen aus der Art der K. V. das wichtigste war. Eigene Beispiele werden die Sache erläutern. Als Beweis für die Dauerhaftigkeit der differenzierten Formen, etwa als Antwort auf *Grawitz'* Einwände, zeigten *Brugsch* und *Schilling* Dunkelfelduntersuchungen lebender Neutrophilen und kürzlich *Schilling* und *Yamamoto*[24]) Mikrophotogramme nach dem Knochenmark mit genau entsprechenden Kernstrukturen. Erst relativ lange nach den ersten Mitteilungen *Schillings* werden Ergebnisse von Kontrolluntersuchungen bekannt, die in mir bekannter Presse sämtlich bestätigend waren. Im Jahre 1917 erscheint *Reichensteins*[25]) Monographie über den Flecktyphus, bei welchem nach dem Blutbild der Krankheitstag und die Prognose strikte bezeichnet werden könnte. *Leschke*[6]) bestätigt *Schillings* Ergebnisse bei Endokarditis lenta, *O. Stahl*[26]) bei chirurgischen Infektionen, *Wollenberg*[27]) und *Holzer* und *Erich Schilling*[28]) bei Infektionskrankheiten, *Nassau* und *Schohl*[29]) und *Schüssler*[30]) bei Kinderkrankheiten, *Fuss*[31]) bei der puerperalen Sepsis, *Hofmann*[32]) bei tropischen Krankheiten, dem „Sch." dieselbe Bedeutung wie der Thermometrie beimessend; für *Matthes*[5]) ist die Blutuntersuchung nach *Schilling* in jedem unklaren Fieberfall unumgänglich notwendig. Selbst *Naegeli*[17]), theoretisch Feind der *Arneth*schen Lehre, führt zwar die *Schilling*sche Neutrophileneinteilung in den theoretischen Teil seines Lehrbuches nicht ein, im praktischen Teil jedoch bei den entsprechenden Erkrankungen zitiert er überall die Ergebnisse Schillings und seiner Anhänger. Es schaut so aus, als ob er, durch die praktischen Ergebnisse überzeugt, sie stillschweigend anerkennen möchte. Als einziger ernster Gegner *Schillings* ist mir eigentlich nur *Arneth* bekannt[1]), der seine Methode hartnäckig als einzig theoretisch rationell und praktisch — nach seiner Meinung — ausführbar bezeichnet. Er wirft sogar *Schilling* Nachlässigkeit in der Einteilung auf „Junge Formen" (ontogenetischer Begriff) und „Stabkernige" und „Segmentkernige" (morphologischer Begriff) vor.

In den jüngst erschienenen deutschen Arbeiten figuriert schon *Schillings* Einteilung in beinahe jeder Krankengeschichte. In der französischen, englischen und amerikanischen Literatur konnte ich darüber, mit Ausnahme der oben zitierten Autoren, nichts finden. In Polen ist außer der erwähnten Monographie *Reichensteins*[25]) darüber noch wenig geschrieben worden. Der bekannte Warschauer Hämatologe *Klejn*[33]), der viele Arbeiten über Blutkrankheiten veröffentlicht hat, hat sich mit *Schilling* nicht viel befaßt und mißt der Kernverschiebung überhaupt nicht viel Bedeutung zu. Jüngst erschien eine Arbeit von *Feigin* und *Held*[34]) über das Blutbild bei einigen Infektionskrankheiten, ohne ein Wort über die neue Einteilung zu erwähnen. Der Wert dieser Arbeit für die Praxis ist deshalb sehr beschränkt. Eine Erwähnung der K. V. macht ein kasuistischer Artikel von *Spiro*[35]), welcher bei Sublimatvergiftung K. V. parallel zur

Intensität des Krankheitsprozesses beobachtete. Seit einigen Jahren befaßt sich systematisch mit *Schilling* die Lemberger Universitätsklinik. *Grek*[36]) bestätigte auf Grund von Kriegsmaterial die Ergebnisse *Reichensteins* beim Flecktyphus, und *Stefek*[37]) fand K. V. nach Adrenalininjektionen — eine theoretisch sehr wichtige Beobachtung. Es gab jedoch bisher in Polen noch keine Arbeit, die sich auf großes Material stützte und die sich auf einer der Praxis zugänglichen Methodik aufgebaut hatte. Deshalb begann ich, das Krankenmaterial der inneren, chirurgischen und gynäkologischen Stationen das Ausstrichpräparat analysierend, zu untersuchen. Dabei wurde die allgemeine Zahl nach *Schilling* geschätzt, um auf die Weise die Möglichkeiten der allgemeinen Praxis nachzuahmen. Öftere Kontrollen von Kollegen aller Stationen ergaben Fehlergrenzen bis 1600 Leuk., also praktisch ganz unwichtige.

Auf diese Weise erzielte ich 1124 Untersuchungen, gemacht an 629 Kranken. *Vor der detaillierten Berichterstattung muß ich betonen, daß ich bei keiner Erkrankung für diese fixierbaren Ziffern der K. V. oder anderer Blutbestandteile finden konnte.* Genau so wie verschiedene Temperaturen können auch verschiedene K. V. durch biologisch ähnliche Prozesse hervorgerufen werden. Wir kennen ja niemals den Blutstatus *vor* der Erkrankung, wie das Blut auf verschiedenen Noxe reagiert. Dies ist sehr wichtig, z. B. bei Fiebernden mit schon vorher latent gewordener Lungenphthise, deren normal hohe Lymphocytenzahl durch das Infektionstoxin nicht so niedrig heruntergedrückt wird wie bei vorher vollkommen Gesunden. Das Wichtigste ist die Tendenz der K. V., die jedoch sicherlich bei verschiedenen Erkrankungen mit Vorliebe eine gewisse Höhe einnimmt.

Man kann im allgemeinen sprechen von

1. kleiner K. V. — 1—5% J., 5—12 St.,
2. mittlerer — 5—10% J., 12—20 St.,
3. starker — 10—15% J., 20—30 St. und
4. sehr hoher — über diesen Ziffern.

*Appendicitis*fälle, die in der Praxis die wichtigste chirurgische Infektion ausmachen, untersuchte ich 67 Fälle (129 Untersuchungen). *Die K. V. zeigte sich hier als der subtilste Index auf Entzündungsprozesse der Bauchhöhle. Ihr Fehlen erlaubt gute Prognose auch bei schweren klinischen Symptomen* (Beispiel unten H.). *Umgekehrt zeigt die K. V. auch beim Fehlen anderer Symptome den Absceß bzw. akute Entzündung an und drängt zur Operation.* Größere Ziffern als 3 J. und 12 St. mit Fieber lassen an Eiter denken, erfordern Operation oder wenigstens Observation neben dem Operationssaal. In jedem Absceßfalle war die K. V. vorhanden, *Neutrophilie nicht immer, allgemeine Leukocytose oft gar nicht.* (Beispiel M. append. gangr. 2 St. ante exitum 8000 N. mit 18% Lymphocyten). Eosinophile sind meistens vorhanden, nur in einem

Fall waren sie über 5% (10%). Absackung wird durch Leukocytensturz, Neutropenie und Verminderung der K. V. angezeigt. Ein jüngst durch *Friedmann*[38]) angegebenes Symptom — starke Monocytose (bei Appendicitis, nicht bei andersartigen Prozessen der Bauchhöhle) — sah ich 23 mal auf 129 Untersuchungen, so daß ich mich darüber nicht äußern kann.

Drei Beispiele: Kranke H., 18. VIII. 1923. Temperatur 37,6°, starker Schmerz und Defense am rechten Hypogastrium. Frage: Appendicitis oder Colitis? Blut 12 700 N., E. 14% (durch Oxyuriasis erklärt), Pl. 1%, Bas. 1%, Monocyten 4%, Lymphocyten 30%, J. 1%, St. 6%, W. 43%. Antwort: Colitis, am nächsten Tage Genesung.

Kranke S., 7. X. 1923 mittags aufgenommen wegen unklaren Fiebers. Symptome 38,5°, Bronchitis, leichte Druckempfindlichkeit bei Handloslassen im

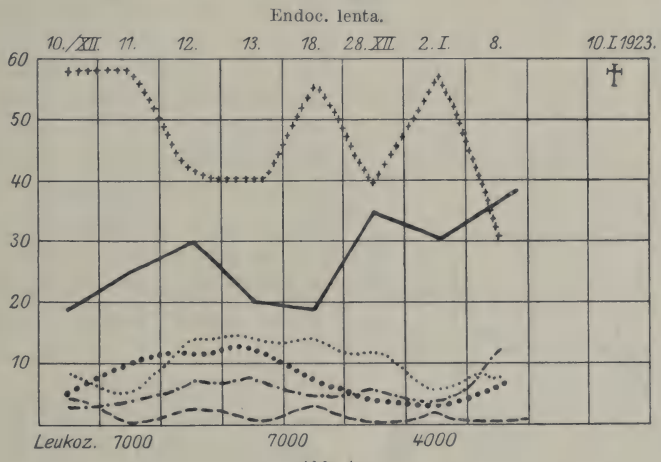


Abb. 1.

– – – – Eos. ····· Lymph. ●●●●●● Monoc. – · – · – J.
——— St. + + + + Segm.

Epigastrium. Defense nicht vorhanden, Kranke bewegt sich im Bett normal. Blut: 15 000 N., Monocyten 3,5%, Lymphocyten 5,5%, Myelocyten 2,5%, J. 24,5%, St. 25,5%, Se. 30,5%. *Sofort telephonischer Alarm des Spitalchirurgen.* Operation ergab: Peritonitis purulenta perforativa. Exitus in 2 Tagen. Ein so furchtbares Blutbild braucht Zeit zur Entwicklung; man kann daher annehmen, daß eine 3—4 Tage vor Spitalsaufnahme ausgeführte Blutuntersuchung sicher schon dann zur Operation und damit zur Heilung geführt hätte.

Kranker U., 2. XII. 1923, 2 Tage nach Operation von Appendicitis gangraenosa, ohne Fieber, besonnen, Puls gut gefüllt 90 pro Minute. Blut: 13 000 Leukocyten, Monocyten 5%, Lymphocyten 5%, J. 9%, St. 30%, Se. 51%; es wurde gleich eine schlechte Prognose gestellt, nach 2 Tagen kam eine Pneumonie mit Blutbildverschlechterung, nach einigen Tagen verschwand die Entzündung, das Blutbild besserte sich, blieb aber noch immer sehr ungünstig. 28. XII. *fuhr der Kranke nach Hause.* Vorher: 6000 N., E. 1%, Monocyten 8%, Lymphocyten 25% (!), J. 17%, St. 29%, Se. 20%, Anisocytose und Polychromasie. *Nach dem alten Schema normales Blutbild, nach „Schilling" vollkommen infaust.* 30. XII. *Exitus infolge von Peritonitis chronica fibrinosa asthenica.* (Vgl. Diagramm 3.)

Manchmal sah ich auch starke K. V. in Fällen mit gutem Ausgang infolge von Toxinresorption, sie verminderte sich aber schnell. *Deshalb muß man immer wieder die Notwendigkeit öfterer Untersuchungen zum Aufklären der Krankheitstendenz betonen.* Ich mache noch aufmerksam auf die häufige Eosinophilie bei Eiteransammlungen im Bauchfellraum, wohl infolge von Reizung des Bauchfellvagus.

Adnexitis gonorrhoica, verschiedener Krankheitsintensität, untersuchte ich 19 Fälle (63 Untersuchungen). Die Leukocytenzahl wechselnd, die Neutrophilie hoch nur bei sehr schweren Fällen. Die K. V. weniger stark als bei Appendicitis (u. ca. 4—8% J., 12—16 St.%), mit Ausnahme von starken Eiterungen, und zwar in leichten Fällen zeigte sich eine *Eosinophilie* stärker als 5%, so daß dieses Symptom, obwohl nicht sehr selten, *doch für eine Adnex- und gegen eine Appendixerkrankung spricht.* Die Affinität der Gonokokken zu den Eosinophilen, welche seit langem bekannt und neuerdings durch *Mierzecki*[39]) bestätigt wurde, verschwindet, wenn die antieosinophile Noxe der starken Infektion zu dominieren beginnt.

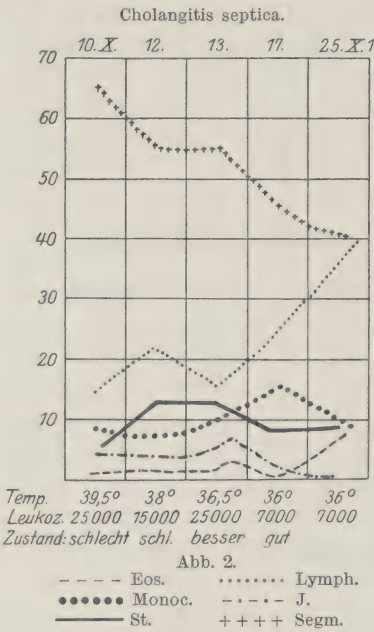


Abb. 2.

*Cholelithiasis*fälle mit Gallenblasenentzündung wurden 25 untersucht (51 Untersuchungen). K. V. ist wie bei Appendicitis und kann zur Differentialdiagnose mit Ulcus ventriculi oder duodeni benutzt werden. *Prognostisch zeigte die Tendenz der K. V. ihre große Bedeutung und versagte niemals.* Fälle mit leichter K. V. kommen trotz aller anderer Symptome immer zu sich.

Beispiel: Kranke B., 25. VIII. 1923. Symptome von Cholecystitis acuta, 39°. Blut: 5000 Nr., Monocyten 4%, Pl. 1%, Lymphocyten 7%, St. 8%, Se. 80%, *nach alter Methode schlechte, nach neuer gute Prognose*; am nächsten Tage große klinische Besserung.

Oft war die K. V. hoch, fiel aber am nächsten Tag bei gut heilenden Fällen.

Beispiel: Kranke T., 24. VII. 1923. Symptome von Cholecystitis acuta; 39°. Blut: 8000 N., E. 1%, Monocyten 2%, Pl. 1%, Lymphocyten 9%, J. 5%, St. 20%, aber am nächsten Tage: 8000 N., E. 1%, Monocyten 5%, Lymphocyten 28%, J. 1,5%, St. 5,5%, am 3. Tage sehr starke Besserung. (Siehe auch Diagramm 2.)

*Sepsis*fälle untersuchte ich 46 Fälle (128 Untersuchungen), die kurz referiert werden. *Als Prognoseindex dominiert auch hier die K. V., während alle anderen Blutbildkomponenten öfters versagen.* Zu den Sepsisfällen zähle ich auch die Endocarditis lenta, 6 Fälle (15 Untersuchungen), bei der ich einmal das *Schilling*sche Symptom[19]), d. i. Vergrößerung der Monocytose (von 12 auf 18%) fand, nach Massage des Oberläppchens oder Fingers. Größere Zahlen von Endothelien traten jedoch in meinen Fällen nicht auf. Diagramm 1 und 2 zeigten den Blutstatus in einem Fall von Endoc. lenta mit letalem Ausgang und einem anfangs schwer aussehenden und dann heilenden Fall von Cholangitis septica. Bei

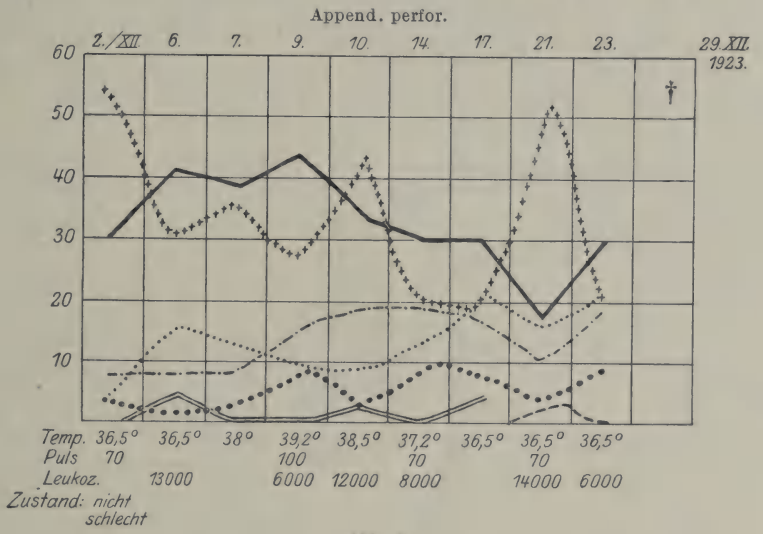


Abb. 3.

– – – – Eos. ····· Lymph. ●●●●●● Monoc. ═══ Myel.
–·–·– J. ——— St. ++++ Segm.

Sepsis findet man viele degenerierte Neutrophilen. Ein typisches reines Degenerationsbild, wie oben es *Schilling* beschrieben hat, habe ich jedoch noch nicht gesehen. Von weiteren chirurgischen Infektionen untersuchte ich 13 Fälle (21 Untersuchungen) von *Pyelitis* und *Pyonephrose, wobei eine gewöhnliche Pyelitis sich scharf von Eiterbildung durch Mangel einer starken Leukocytose und starken K. V. unterscheidet*; 2 Fälle *Erysipelas* (6 Untersuchungen), 2 Fälle von *eitriger Peritonitis* (4 Untersuchungen), 7 Fälle von *Abscessen* und Phlegmonen (13 Untersuchungen), 1 Fall eitriger *Epidydimitis* (2 Untersuchungen), 1 Fall von eitriger *Otitis media* (1 Untersuchung), 5 Fälle von *Lungenabsceß* (15 Untersuchungen), 3 Fälle von eitriger *Pleuritis* (5 Untersuchungen) und 4 Fälle von *subdiaphragmatischem Absceß* (18 Untersuchungen). In den letzten Fällen entschied die starke K. V. bei sonst unbestimmtem Blutbild die Diagnose.

Charakteristisch ist der Fall des Kranken O., 10. IX. 1923, der septische Temperatur und Schmerzen in der rechten Nierengegend zeigte. Es wurde dort ein Absceß vermutet. Blut: 6000 Leukocyten, Eosinophile 2%, Monocyten 10%, Lymphocyten 24%, St. 7%, Se. 57% und änderte sich 2 Wochen nicht. Meine deswegen gute Prognose bewährte sich auch, einige Punktionen verliefen ergebnislos und nach 3 Wochen war Pat. gesund. Ein Absceß wurde auch dann ausgeschlossen, obwohl Pat. das Spital ohne Diagnose verließ.

Außerdem untersuchte ich 20 Fälle (23 Untersuchungen) von *bösartigen Geschwülsten*, welche im allgemeinen keine Blutveränderungen zeigten. *K. V. gibt es dabei keine*, erst im Stadium der größten Kachexie oder Metastasentoxikation oder reaktiver Entzündung um den Tumor herum, z. B. in den Lungen oder im Bauchfell, zeigt sie sich. Wahrscheinlich reizen bösartige Geschwülste das Mark im Anfang nicht mehr als andere lokale, nicht infektiöse Erkrankungen. *Ein sehr charakteristisches Bild: Leukopenie, Lymphocytose, Eosinophilie und starke K. V. zeigt Tiefenbestrahlung bösartiger Geschwülste (Czobanowna).*

Bei allen diesen Fällen ist die K. V. verschieden. Im allgemeinen beginnt die Eiterung mit 6% J. und 12—14% St.; bei Zahlen über 10% J. und 25% St. ist der Zustand schon gefährlich, und nur in einem Falle (Cholangitis) sah ich Heilung.

Ganz anders bei inneren Krankheiten. Die K. V. ist bei manchen Krankheiten sehr stark. *Reichenstein*[38]) sah beim Flecktyphus Kranke mit 15% J. und 40% St. gesund werden. *Pneumoniefälle* verschiedenen Typus sah ich 59 (141 Untersuchungen). Sie zeigten starke K. V., *die parallel zum Krankheitsverlauf ging. Verminderung der K. V. und Wiederauftreten der Eosinophilen erlaubten, die Krise vorauszusagen.*

Beispiel: Kranke W., 23. XII. 1923, nach ca. 6—8 Stunden vor dem Fieberanfall, bleibende K. V. bei Fieberabfall bedeutet Pseudokrise.

Fall M., 13. VIII. 1923 — 6. Krankheitstag, früh fieberlos, feuchte Rasselgeräusche. Blut: 7000 N., E. 4,5% (!), Monocyten 2%, Pl. 1%, Lymphocyten 16%, J. 5,5%, St. 23,5%, Se. 47,5% — abends 38,5% und Bronchialatmen ohne Rasselgeräusche.

Die Ziffern für die K. V. bewegen sich zwischen 6—10% J. und 20% St., über 20% J. und 30% St. ist der Zustand schon schwer. Nach der Krise sieht man außer der Eosinophilie, reaktiver Lymphocytose und schwacher K. V. viele Plasmazellen und auch Myelocyten, auf welche als erster *Naegeli* die Aufmerksamkeit gelenkt hat.

Grippe habe ich 33 Fälle (38 Untersuchungen) analysiert. Die Anfangsneutrophilenleukocytose nach *Bunting*[40]) habe ich nicht bemerkt, was nicht seltsam ist, da Kranke nie mit den Anfangssymptomen der Grippe ein Spital aufsuchen. Allgemeine Zahl ca. 4—6000, Lymphocyten ca. 20%. Die K. V. war schwach in den sporadischen Fällen vom Herbst 1923, stärker bei Lobulärpneumoniebeginn. In der Epidemie vom Januar 1924 habe ich starke K. V. in sichergestellten Fällen von

einigen Tagen festgestellt, meistenteils bei der rheumatischen Form. *Soviel ich weiß, ist dieses verschiedene Verhalten des Blutes in verschiedenen Epidemien derselben Krankheiten noch nicht bemerkt worden.* Wie es scheint, wirkt das Grippevirus bei verschiedenen Epidemien elektiv auf das Mark sowie auf andere Organe, so den sog. „Genius epidemicus" bildend. Auf diese Weise kommen verschiedene klinische Typen zustande [*Möllers*[41])]. Bei Grippe sah ich in 50% Eosinophile, so daß dieses Symptom bei der Differentialdiagnose zwischen Grippe und Typh. abd. gewertet werden muß.

Von *Typhus abdominalis* sah ich 19 Fälle (42 Untersuchungen), welche das charakteristische Bild der starken Leukopenie, Aneosinophilie und Lymphocytose aufweist. *In einem sicheren Fall* (Z., 25. X. 1923) *sah ich im Beginn die neutrophile Leukocytose* (15000 N.), welche *Naegeli* theoretisch vorausgesehen und dann praktisch gefunden hat. In einem sehr interessanten Fall eines perforierten, aber rechtzeitig operierten Typhusgeschwürs, den die Appendicitisdiagnose auf den Operationstisch gebracht hatte und der später 3 Wochen wegen Peritonitis im Spital fieberte, sah ich 2 Wochen hindurch das interessante *Kombinationsbild* von Lymphocytose (bis 28%) und starker K. V. (bis 9% J. und 26% St.) als Symptom gleichzeitiger Markreizung zweier gewöhnlich *antagonistischer Faktoren.* Bei Grippe und Abdominalis sah ich die von *Naegeli* betonten Degenerationen im Protoplasma, die nach *Naegelis* Ansicht Grippe von Encephalitis epidemica unterscheiden lassen. Bei den wenigen untersuchten Fällen, 3 (3 Untersuchungen), frischer Encephalitis wurden Degenerationen vermißt; die Sache verdient aber ihres ungeheuer praktischen Wertes wegen an einem großen Material nachgeprüft zu werden.

Tuberkulose verschiedenen Typus wurden 134 Fälle (179 Untersuchungen) untersucht. In jedem Fall akuter Tuberkulose fand ich die allgemeine Zahl verschieden, immer aber die von *Schilling*[13]) und von *Eicke*[42]) jüngst auf großem Material wieder betonte neutrophile Leukocytose. Die Lymphocyten (15—20%) sind zwar zahlreicher als bei anderen akuten Prozessen, *aber eigentliche Lymphocytose zeigt sich erst bei Beginn von Reparationsvorgängen in den erkrankten Geweben.* Bei Differenzierung pro und kontra Tuberkulose und vorhandener starker K. V. spricht Lymphocytose für Tuberkulose.

Weiter wurden 25 Fälle (34 Untersuchungen) von *katarrhalischer bis nekrotischer Angina* untersucht. Im allgemeinen ist es leicht, die katarrhalische Form durch Eosinophilie, schwache neutrophile Leukocytose und schwache K. V. zu erkennen. Bei schwereren Formen entsteht ein Sepsisblutbild. In einem sehr interessanten Fall von Lymphadenitis colli fand ich die sog. *„lymphatische Reaktion Türks"*, d. h. 80% Lymphocyten mit Ausgang in Heilung. Bei mehr Blutuntersuchungen

bei Angina und Lymphadenitis colli würde man sicher mehr solcher Fälle finden, da man letzten Jahres in Amerika gleich 3 kleine Epidemien der „infektiösen gutartigen Mononucleose bei Angina" beschrieben hat [*Sprunt* und *Evans*[43]), *Bloedorn* und *Houghton*[44]), *Longcope Warfield*[45])]. Letztens hat *Kohn*[18]) einen ähnlichen Fall veröffentlicht.

In 3 Fällen (3 Untersuchungen) von *Polyarthritis rheumatica* fand ich mit *Schilling* Eosinophilie, leichte neutrophile Leukocytose und schwache K. V. (Arneth).

5 Fälle (7 Untersuchungen) von *Scharlach* zeigten ein *sehr charakteristisches Bild* von Eosinophilie (5 mal mehr als 4%), starke neutrophile Leukocytose mit starker K. V. und Degenerationen im Protoplasma. *Die Kombination starker Eosinophilie mit starker K. V. im Beginn einer fieberhaften Erkrankung ist so selten, daß sie ungemein die Scarlatinadifferenzierung erleichtert.* Beiläufig gesagt, habe ich gefunden — was praktisch sehr wichtig ist —, daß die Eosinophilie von Kranken mit Parasiten und Hautkrankheiten am Anfang jeder anderen Infektionskrankheit von dem antieosinophilen Agens der Infektion so heruntergedrückt wird, daß keine diagnostischen Schwierigkeiten entstehen können.

Den letzten Teil meines Materials füllen Fälle aus, die keine besonderen Bluteigentümlichkeiten zeigen und nur der Kontrolle wegen untersucht wurden, und Fälle, die in der Praxis unterlaufen, aber zu spärlich sind, um für Schlüsse Grund zu geben. Es genügt, sie summarisch aufzuzählen: 4 Fälle *Asthma bronchiale* (4 Untersuchungen), 16 *Neurosen* (19 Untersuchungen. Eosinophilie!), 9 Fälle *Leuk. lymphat.* (2 Untersuchungen), 2 Fälle *Leuk. myel.* (4 Untersuchungen), 3 Fälle *Thrombopenie essent.* (3 Untersuchungen), 1 Fall *Lues III* (1 Untersuchung), 2 Fälle *M. Addison* (3 Untersuchungen), 1 Fall *Sy. exanthem.* (1 Untersuchung), 21 Fälle *sekundärer Anämien* (24 Untersuchungen), 12 Fälle verschiedener Vitien (15 Untersuchungen), 2 Fälle *Meningitis epidemica* (2 Untersuchungen), 4 Fälle von *Icterus haemolyticus* (9 Untersuchungen) und 6 Fälle von *Colitis spastica* (6 Untersuchungen) mit starker Eosinophilie durch den Vagus, welche diese Erkrankung mit Fehlen von K. V. von Appendicitis unterscheidet. Dann 7 Fälle *Ulcus duodeni* und *ventriculi* (8 Untersuchungen), welche sich von Gallenblasenerkrankungen durch Eosinophilie, Lymphocytose, Fehlen von K. V. abgrenzen. *In 3 Fällen manifestierten sich okkulte Blutungen durch Polychromasie.*

Ein belehrendes Beispiel: Kranker O. mit früher konstatiertem Ulcus kommt am 30. VII. 1923 ins Spital mit plötzlichem Magenschmerz, oberer Rectusverhärtung und verschwindender Lungendämpfung. Frage: Perigastritis oder schon Peritonitis und Operationsindikation? Blut: Hb. 35%, Polychromasie, 8000 N.,

E. 2,5%, Monocyten 5%, Pl. 2%, Lymphocyten 22%, J. 1%, St. 8%, N. 59,5%. Antwort: Starke Blutung, nur Perigastritis; Operation wäre der Anämie wegen sogar schädlich. Pat. kommt bei konservativer Behandlung vollkommen zu sich.

In allen obigen Untersuchungen zeigten die Monocyten ungeheuere Labilität bei demselben Kranken mit sonst stabilem Blutbild, mit Ausnahme der schon erwähnten Monocytose bei Endocarditis lenta, so daß ihre Unabhängigkeit mehr als wahrscheinlich erscheint.

Da ich bei den obigen Untersuchungen das größte Gewicht auf die K. V. gelegt habe, lag mir daran, zu erfahren, ob die K. V. den vielen unkontrollierbaren Faktoren unterliegt, denen physiologisch die Leukocytenzahl und die alte Formel unterworfen sind. Wir wissen aus den letzten Arbeiten von *Sabatowski*[46]), daß die Leukocytenzahl im Kubikmillimeter Peripherieblut u. a. auch von Wärmefaktoren abhängt, welche kaum im Spital und noch weniger im Privathause kontrollierbar sind (Prießnitzumschläge usw.). Deshalb untersuchte ich Fälle mit septischem Fieber (früh 36,5°, abends 39,5°) früh und abends und *überzeugte mich, daß K. V. sich nicht ändert, auch wenn die anderen Blutfaktoren großen Schwankungen unterworfen sind.* Weitere Untersuchungen an 9 Kranken (21 Untersuchungen) mit lokalen Augenleiden, welche mit Protemotherapie behandelt wurden, zeigt konform mit *Secker*[47]), *daß beim Proteinheilfieber keine K. V., dafür aber starke neutrophile Leukocytose entsteht.* Ich schließe daraus, daß die K. V. nicht denselben Faktor zugrunde hat wie die Neutrophilie und Leukocytose, welche, wie wir seit *Jacob* und *Goldscheider*[48]) wissen, nicht durch Vermehrung, sondern durch Verteilung entsteht. Noch in extenso unveröffentlichte Untersuchungen, mit *Progulski* gemeinsam, zeigten, daß bei der ersten Vaccination K. V. entsteht, welche *das einzige regelmäßige Blutzeichen bei Kleinkindern* ist, welche sonst ganz unregelmäßige Blutbilder und Reaktionen zeigen (12 Fälle, 46 Untersuchungen). Wie kann man den Mechanismus der K. V. oder der „beschleunigten leukoplastischen Regeneration" erklären? *Falta*[49]) erklärt alle Blutänderung vom vegetativen Nervensystem abhängig. Neutrophilie und Leukocytose sind sympathicotonischen, Eosinophilie und Lymphocytose vagotonischen Ursprungs. Die K. V. müssen wir auch als sympathicotonisch auffassen, da sie in der großen Mehrheit der Fälle parallel zur Sympathicusreizung des Herz- und Wärmezentrums erscheint. Wir wissen, daß, selten zwar, gleichzeitig beide Nervensysteme gereizt werden können (Typh. abd., M. Basedowii usw.). Dasselbe kann im Blut vorkommen. Wir sehen Erkrankungen, bei denen beide Systeme auf das Blut wirken (z. B. Scarlatina, Grippe, Typh. abd., s. oben erwähntes Beispiel vom Blutbild bei Typhusdarmperforation). Die Untersuchungen von *Stefek*[37]) über K. V. nach Adrenalin sprechen für meine Anschauung. Wie ist K. V. biologisch aufzufassen? Ohne Zweifel ist es, daß die Tendenz der K. V. am reinsten

von allen klinischen Symptomen, die ja nur statisch sind, die Heilungstendenz zeigt, und die Krankheitsprozeßdynamik, die *v. Groer*sche[50]) Hygjogenese, schätzen läßt. Dafür spricht, daß zur K. V. ganz parallel ein Symptom läuft, die letzthin von *Schilling* und *Schulz*[51]) zum erstenmal bearbeitete beschleunigte Senkungszeit der Leukocyten, ein Symptom, welches sich deutlich bei allen myelotoxischen Zuständen zeigt.

Zusammenfassung.

1. Auf Grund von 1124 Untersuchungen auf 629 Kranken werden vollinhaltlich alle Beobachtungen Schillings bestätgt; die K. V. existiert bei allen Infektionskrankheiten und chirurgischen Infektionen. Die Analyse der K. V. und der anderen weißen und roten Blutkomponenten ist eine wichtige Hilfe bei der Diagnosen- und Prognosenstellung. Die Tendenz der K. V., durch mehrere Untersuchungen erwiesen, ist ein Index der Hygjogenese.

2. Da zu allen Schlüssen die Analyse eines Ausstrichpräparats genügt, ohne Hilfe anderer Laboratoriumsbehelfe, zeigt sich diese Methodik der allgemeinen Praxis angemessen und sollte bei jedem entsprechenden Kranken angewendet werden.

Literatur.

[1]) *Arneth*, Qualitative Blutlehre 1920. Dtsch. med. Wochenschr. **47**, 1418. 1921. — [2]) *Sonnenburg*, Perityphlitis. 1913. — [3]) *Bochenski*, Blutbild bei Sepsis. Lemberg 1908. — [4]) *Domarus*, Hämatologisches Taschenbuch. 1919. — [5]) *Matthes*, Differentialdiagnose 1922. — [6]) *Leschke*, Sepsis. Kraus-Brugsch Bd. II. 1913. — Endokarditis. Kraus-Brugsch Bd. II. 1923. — [7]) *Hall Milton*, Americ. journ. of the med. sciences **160**. 1920. — [8]) *Petzetakis*, Lyon chirurg. 1919, S. 255; ref. im Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang **13**. 1920. — [9]) *Macfie* und *Scott*, Lancet 1915. — [10]) *Neeb*, Meded. rd. Burg. Genees. Ind.-Ned. **2**. 1920; ref. im Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang **44**. 1921. — [11]) *Treadgold*, Kongreßzentralbl. f. inn. Med. **13**, 561. 1920. — [12]) *Arneth* und *Fr. Stahl*, Zeitschr. f. klin. Med. **95**, 201. 1922. — [13]) *Schilling*, Blutbild. 1. Aufl. 1912, 3. und 4. Aufl. 1924. — [14]) *Sternberg*, zitiert nach *Naegeli*. — [15]) *Ambrus*, Jahrb. f. Kinderheilk. **101**, 81. 1923. — [16]) *Bittorf*, zitiert nach *Schilling*. — [17]) *Naegeli*, Blutkrankheiten. 1922. — [18]) *Kohn*, *W.*, Arch. f. klin. Med. Dtsch. **7**, Heft 1. 1923. — [19]) *Schilling*, Zeitschr. f. klin. Med. **88**. 1920. — [20]) *Morawitz*, zitiert nach *Matthes*. — [21]) *Seyderhelm*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **243**, 462. 1923. — [22]) *Jürgens*, Infektionskrankheiten. 1920. — [23]) *Schilling*, Brugsch-Ergebnisse III; Blutbild Berl. klin. Wochenschr. 1920, Heft 57, S. 895; Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Heft 48, S. 764. — [24]) *Schilling-Yamamoto*, Verein f. inn. Med., Berlin 2. VII. 1923; ref. in Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 34. — [25]) *Reichenstein*, Feldärztliche Blätter der 2. Armee 1917. Nr. 25. — [26]) *Stahl, O.*, Dtsch. Ges. f. Chirurg. **46** von 1922; Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 20. — [27]) *Wollenberg*, Zeitschr. f. klin. Med. **91**, 236. 1921 und Med. Klinik **18**, 1117. 1922. — [28]) *Holzer* und *Erich Schilling*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, 632. 1923. — [29]) *Nassau* und *Schohl*, Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. **104**, Heft 1/2. 1922. — [30]) *Schüssler*, Jahrb. f. Kinderheilk. **104**, Heft 1/2. 1924. — [31]) *Fuss*,

Zeitschr. f. klin. Med. **96**, Heft 4/6. 1923. — [32]) *Hofman*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Heft 903. — [33]) *Klejn*, Briefliche Mitteilung. — [34]) *Feigin* und *Held*, Polska gazeta lekarska 1923, Nr. 35. — [35]) *Spiro*, Polska gazeta lekarska 1923, Nr. 48. — [36]) *Grek*, Polska gazeta lekarska 1922, Nr. 32. — [37]) *Stefek*, Sitzung des Lemberger ärztl. Vereins, 7. XII. 1923; Vortrag über Adrenalin bei Bauchtumoren. — [38]) *Friedmann*, Americ. journ. of the med. science 1919; ref. im Arch. des maladies du coeur, des vaisseaux et du sang **13**, 317. 1920. — [39]) *Mierzecki*, Dermatol. Wochenschr. 1923, Heft 27. — [40]) *Bunting*, Americ. journ. of the med. science **162**, 1. 1921. — [41]) *Möllers*, Kraus-Brugsch Bd. II, Teil III. — [42]) *Eicke*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. **56**, 21. 1923. — [43]) *Sprunt* und *Evans*, Bull. of Johns Hopkins hosp. **31**, 410. 1920. — [44]) *Bloedorn* und *Houghton*, Arch. of internal med. 1921, S. 315. — [45]) *Longcope-Warfield*, Americ. journ. of the med. science **164**, 781. 1922. — [46]) *Sabatowski*, Polska gazeta lekarska 1923, Nr. 23, S. 58. — [47]) *Secker*, Zeitschr. f. Augenheilk. **51**, Heft 1/2. 1923. — [48]) *Jacob* und *Goldscheider*, zitiert nach *Naegeli*. — [49]) *Falta*, zitiert nach *Naegeli*. — [50]) *v. Groer*, Polska gazeta lekarska 1922, Nr. 50. — [51]) *Schilling* und *Schulz*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 48.

Einwirkung per os gegebener Tuberkuline und anderer Eiweißarten auf den Wasserhaushalt tuberkulöser Kinder.

Von
Walter Pockels.

(Aus dem Kinderhospital Lübeck. — Leitender Arzt: Prof. Dr. *Klotz.*)

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Februar 1925.)

In einer früheren Arbeit konnte ich feststellen, daß bei perkutaner Anwendung von Tuberkulinen und anderen Eiweißarten sich der Wasserhaushalt der Tuberkulösen je nach der Menge des gegebenen Eiweißes veränderte. Also Aolan wirkte stärker als Alttuberkulin und Alttuberkulin wiederum stärker als albumosefreies Tuberkulin. Andere kein Eiweiß enthaltenden Reizstoffe zeigten keinerlei Reaktion. Damit war, soweit man den Wasserhaushalt als Maßstab für die Wirkung von Tuberkulinen nimmt, wenigstens hierfür die Unspezifität des Tuberkulins und seine Wirkung als reine Eiweißwirkung bewiesen. Daß die klinischen Erfolge wie Gewichtszunahme, Steigerung des Appetits, Besserung des Allgemeinbefindens nach subkutanen Eiweißgaben sich genau wie bei Anwendung von Tuberkulin verhielten, ist in letzter Zeit besonders von *Czerny*, *R. Schmidt* u. a. betont worden. Allerdings wurde demgegenüber von Pharmakologen und Klinikern wieder geltend gemacht, daß diese scheinbar reine Eiweißwirkung die spezifische Tuberkulinwirkung nur überdecke und nicht identisch mit der spezifischen Wirkung des Tuberkulins sei. Besonders *Schittenhelm* hebt hervor, daß die Tuberkulintherapie durch keine Eiweißkörpertherapie zu ersetzen sei.

Diese Frage trat durch die jüngsten Veröffentlichungen über stomachale Tuberkulintherapie in ein neues Stadium und forderte zu Nachprüfungen auf.

Auf Veranlassung meines Chefs unternahm ich es also, verschiedene Tuberkulinpräparate, bakterielle und andere Eiweißarten, per os gegeben, auf ihre eventuelle Wirkung hin zu prüfen. Die zeitgenössische Klinik steht im allgemeinen dem Problem einer wirksamen peroralen Einverleibung von spezifischen Reizstoffen oder Immunkörpern äußerst skeptisch gegenüber. Im Hinblick auf unsere Kenntnisse über den weitgehenden Abbau von Eiweißstoffen im Magendarmkanal ist es schlecht vorstellbar, daß irgendwie biologisch wirksame Eiweißbausteine in die Zirkulation gelangen und spezifische Reaktionen auslösen sollen. Als

geeigneter Maßstab, um nachzuprüfen, ob überhaupt spezifischer Reizstoff dem enteralen Abbau entgeht und intermediär wirksam wird, schien uns das Studium der Serumeiweißkurve geeignet. Die Begründung für diese Annahme, die auf *Meyer-Bisch* zurückgeht, darf ich als bekannt voraussetzen.

Insgesamt wurden 17 tuberkulöse oder tbc.-verdächtige Kinder im Alter von 2—14 Jahren und 4 gesunde Kontrollkinder den Versuchen unterworfen. Bei den gesunden Kindern zeigte sich keinerlei Wirkung der per os gegebenen Mittel. Von den übrigen 17 Kindern zeigten 2 Kinder, die mit der Diagnose Tbc.-Verdacht eingeliefert waren, bei denen sich aber kein klinischer Anhaltspunkt für Tbc. finden ließ, eine völlig normale, weder durch Tuberkulinpräparate noch durch andere Eiweißarten beeinflußte Serumeiweißkurve. Die übrigen Kinder hatten alle eine aktive Hilusdrüsen- oder Lungentbc. Die Versuchsreihen der Kinder erstreckten sich bei einzelnen bis zu 3 Mon. Zur Anwendung kamen folgende Präparate:

Partigene von *Deycke-Much*, nämlich MTbR in einer Verdünnung von 1 : 100 Millionen, sodann Partigen A in einer Verdünnung von 1 : 100 000 Millionen und 1 : 1000 Millionen, ferner die Partigene L, F und N. Außerdem Alttuberkulin (AT) und Perlsucht-Tuberkulin (P) in Verdünnung von 0,01 : 10, die stets gemeinsam gegeben wurden. Weiterhin Fornetsche Edovaccine in Pillenform (E). Schließlich Gonokokken-, Staphylokokken- und Coli-Vacinec in einer Verdünnung von 1 : 100 Millionen sowie reines Aolan.

Bei 10 von den 15 tuberkulösen Kindern wurden je 3 Tropfen MTbR und später je 1 Tropfen AT und P gegeben. Bei 4 Kindern wurden je 3 Tropfen AT und P verabreicht. Bei 9 Kindern Fornetsches Edovaccine. Je 7 Kinder erhielten N und F. Auf die obengenannten Bakterien-Vaccinen wurden je 2 Kinder eingestellt. Ferner wurden bei 14 Kindern L und bei 11 Kindern A in den obengenannten Verdünnungen angewandt. Die Versuchsanordnung entsprach der in meiner früheren Arbeit geschilderten.

Ein Kind mit Skrophulodermata und einer alten Pleuritis exsudativa zeigte eine so unregelmäßige Tageskurve, daß die Ergebnisse nicht zu verwerten sind. Bezüglich der einzelnen Kurven ist folgendes zu bemerken: Die Kurve 1 (Kind 5) zeigt außergewöhnliche niedrige Eiweißwerte, die keine Beeinflussung durch Partigene erkennen lassen. Es ist dies eine doppelseitige Lungentbc. mit kachektischen Ödemen in moribundem Stadium. Sie reagiert typisch für diese Fälle, d. h. sie zeigt keinerlei Veränderung und muß nach der Einteilung auf Grund der Eiweißkurven zu Gruppe 4 gerechnet werden. Bei der Kurve 2 haben wir das Bild der Gruppe 3, d. h. die ständige Umkehrung der Tagesschwankungskurve mit erhöhter Konzentration. Sie reagiert auf Partigene mit

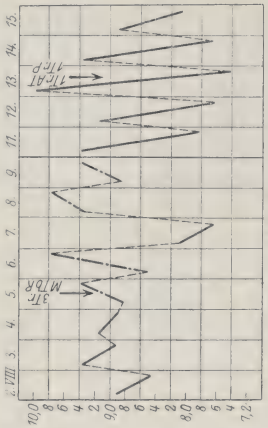


Abb. 2.

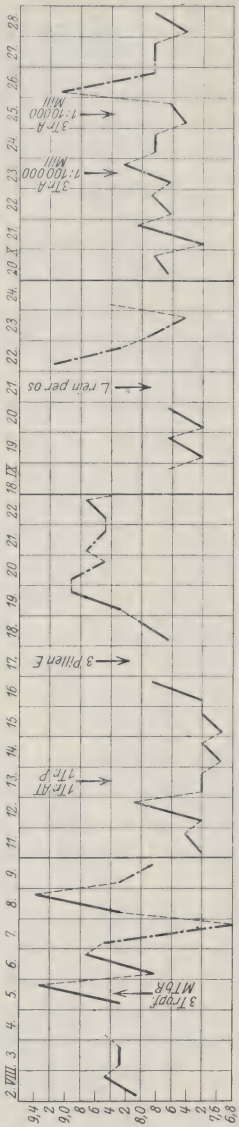


Abb. 3.

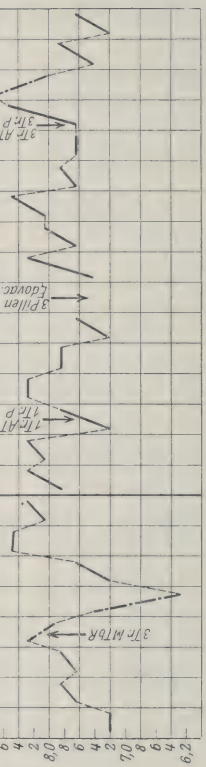


Abb. 4.

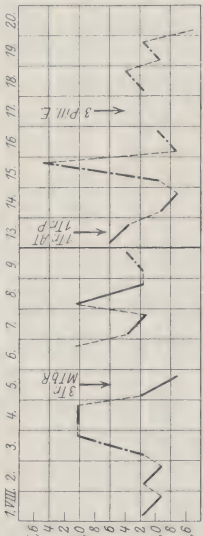


Abb. 1.

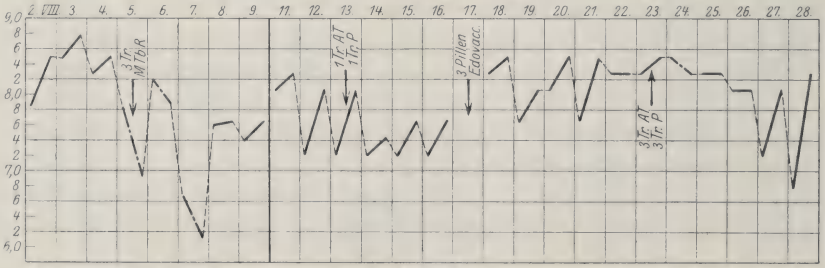


Abb. 5.

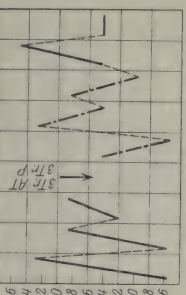


Abb. 8.

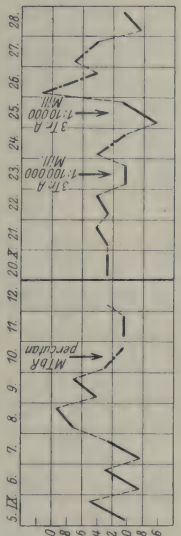


Abb. 7.

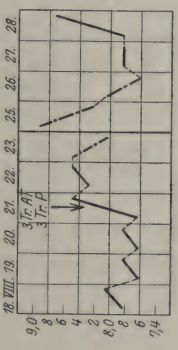


Abb. 6.

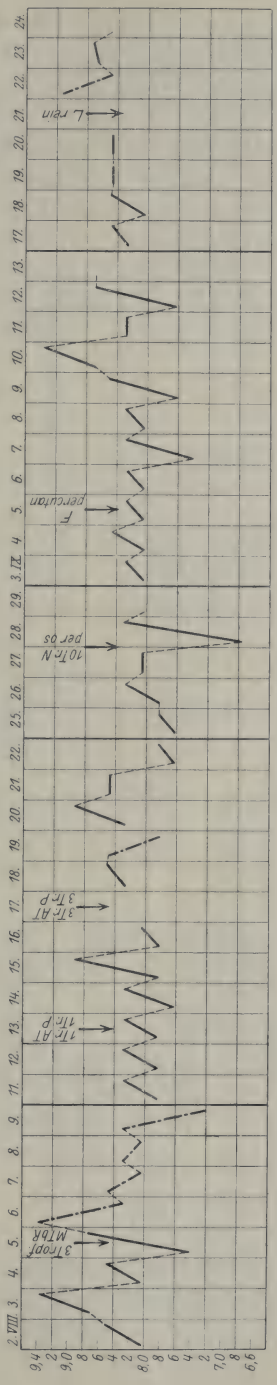


Abb. 9.

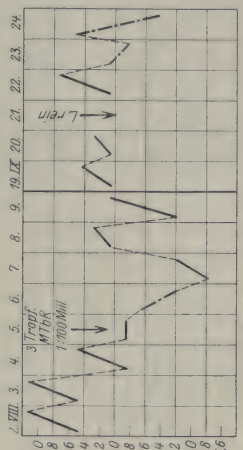


Abb. 11.

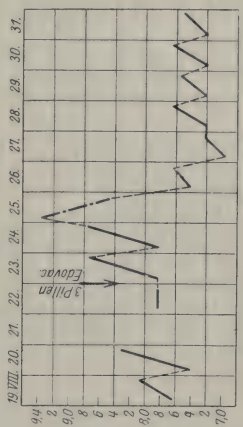


Abb. 10.

Umkehrung. Es handelt sich hier um eine beiderseitige Tbc. pulmonum. Die übrigen Fälle reihen sich nämlich in die Gruppe 1 und 2 ein und reagieren in der dafür typischen Weise. Interessant war die Wirkung von AT und P, von denen zunächst je 1 Tropfen zusammen gegeben wurde, worauf die Kurve das Bild einer Geraden annahm, also in ein Übergangsstadium zwischen erhöhter Konzentration und Umkehrung eintrat (Kurve 3 und 4). Erst bei der 3fachen Dosis ergab sich das charakteristische Bild der Umkehrung. Auch diesmal zeigen wieder 3 Fälle sehr schön, wie die Wirkung des Tuberkulins langsam abklingt und zuletzt das Bild einer annähernden Geraden entsteht (Kurven 3, 5 und 6). Die Versuchsreihen mit „L rein", dem Reintuberkulin *Deyckes*,

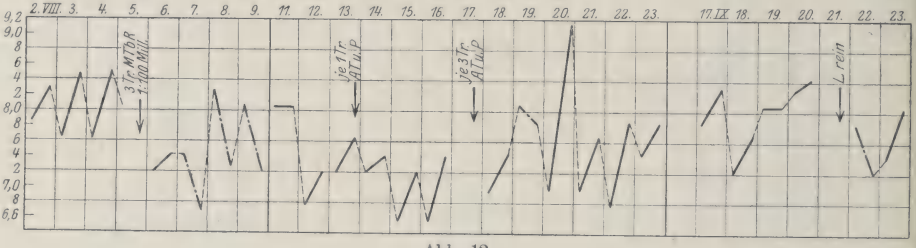


Abb. 12.

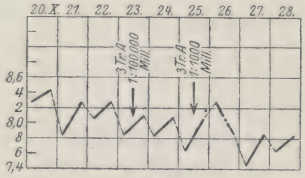


Abb. 13.

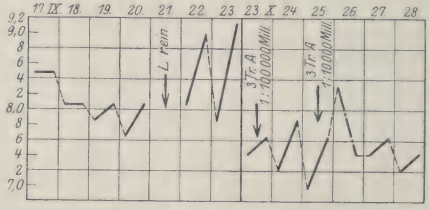


Abb. 14.

mußte wegen äußerer Umstände abgebrochen werden. Trotzdem glaube ich sie veröffentlichen zu sollen, auch wenn sie vielleicht noch einer Nachprüfung bedürfen.

Im übrigen habe ich des beschränkten Raumes wegen nur die Kurven veröffentlicht, bei denen Reaktionen zu sehen sind. Da alle Gaben von N, F den verschiedenen Vaccinen und Aolan ohne Einfluß auf den Kurvenverlauf blieben, sah ich von der Veröffentlichung dieser Versuche ab.

Auf Grund der Kurven ergibt sich folgendes: Alle per os verabfolgten Tuberkuline, seien es nun Alttuberkulin und Perlsucht-Tuberkulin, Edovaccin-Fornet, seien es die eiweißhaltigen Partigene von *Deycke*, wirken auf die Eiweißkurve in demselben Sinne wie das alte Kochsche Tuberkulin, perkutan oder subkutan angewandt. Die als unbedingt eiweißfrei bezeichneten Partigene F und N zeigen dagegen keinerlei

Reaktion. Vaccinen anderer Bakterien wurden vorläufig nur in der genannten Verdünnung angewandt und ließen so keinen Einfluß erkennen. Aolan in der bekannten fabrikmäßigen Konzentration per os gegeben, zeigte keine Einwirkung auf die Serumeiweißkurve, während es früher bei perkutaner Anwendung eine besonders starke Reaktion ergeben hatte. Wir müssen also zum Unterschiede gegenüber der perkutanen Applikation feststellen, daß 1. eine Proportionalität zur Eiweißkonzentration nicht besteht, 2. von der Haut aus alle Eiweißkörper wirken, vom Magendarmkanal aus nur das spezifische Eiweiß bzw. Eiweißkomplex.

Sehen wir uns nun die wirksamen eiweißhaltigen Tuberkuline daraufhin näher an, so ergibt sich deutlich, daß das Partigen, das nur aus unlöslichem Eiweiß besteht, nämlich A, in der ungeheuren Verdünnung von 1 : 1000 Millionen, d. h. bei 3 Tropfen der winzig kleine Bruchteil von etwa $3 \times 20\,000\,000$tel mg noch wirkt. Ähnlich verhält sich das Partigengemisch MTbR; nur scheint bei diesem eine 10mal stärkere Konzentration erforderlich zu sein. Es folgen dann in sehr weitem Abstand die anderen Tuberkuline. In diesem Falle scheint also der Grad der Wirkung von einem bisher unbekannten Eiweißkomplex und seiner Konzentration abzuhängen. Im Gegensatz zu der perkutanen Verabfolgung ist bei oraler Anwendung nach den bisherigen Versuchsergebnissen nur ein Eiweiß wirksam, das aus den Tuberkelbacillen gewonnen ist oder von ihnen produziert wird. Ob dies nun ein spezifisches Tuberkelbacilleneiweiß ist oder auch sonst eventuell bei anderen Bakterien gefunden werden könnte, müssen weitere Versuche ergeben, die im Gange sind.

Ganz zweifellos erwiesen ist die völlig gleiche Wirkung von Tuberkulinen perkutan oder oral verabfolgt, auf die Eiweißserumkurve, daß also tatsächlich spezifischer Reizstoff resorbiert wird und nun den intermediären Wasser- bzw. Eiweißhaushalt beeinflußt. Der Wert dieser Feststellung liegt zunächst auf theoretisch-wissenschaftlichem Gebiet. Denn rein klinisch haben wir bis auf ganz seltene Ausnahmen an all den überprüften Kindern eigentlich nichts Besonderes, in die Augen fallendes beobachten können (Fieber, Puls, Gewichtsschwankungen, subjektive Sensationen — soweit Kinder solche äußern können — u. a. m.). Ausschließlich klinische Beobachtung hätte also aus der vielmonatigen Versuchsperiode den Trugschluß ableiten können: peroral verabfolgtes Tuberkulin ist wirkungslos. Daß dem nicht so ist, lehrt das Studium der Serumeiweißkurve.

Literatur.

Pockels, Zeitschr. f. klin. Med. **100**. — *Deycke*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 17 und Zeitschr. f. Tuberkul. **40**, H. 3. — *Fornet*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 19.

Kastration und Antikörperbildung*).

Von
Dr. Weyrauch.

(Aus dem Institut für Experimentelle Therapie „Emil von Behring", Marburg, Lahn. — Direktor: Prof. Dr. *H. Dold.*)

(Eingegangen am 13. März 1925.)

Die Lehre von der inneren Sekretion nimmt in fast allen Zweigen der Medizin einen wichtigen Platz ein; auch auf die Immunitätswissenschaft hat sie befruchtend eingewirkt. Klinische Beobachtungen, wie die bekannte geringere Widerstandskraft der Basedowkranken gegenüber Infektionen und Intoxikationen (*Kocher*[1]), ließen an einen Zusammenhang zwischen endokrinen Drüsen und Abwehrfunktionen denken. Pathologisch-anatomische Befunde bestärkten diese Annahme; so fand *Farrant*[2]) als Resultat von 700 Autopsien und einer Reihe von Tierversuchen bei den verschiedensten Infektionskrankheiten eine Hyperplasie der Thyreoidea.

Der experimentellen Erforschung der Zusammenhänge zwischen innerer Sekretion und Antikörperbildung stehen große Schwierigkeiten entgegen; die bisherigen Ergebnisse sind noch sehr widersprechend. Dies hat meines Erachtens seinen Grund besonders darin, daß die Untersucher z. Teil mit viel zu geringem Tiermaterial gearbeitet haben. *Garibaldi*[3]) z. B., der Versuche über den Einfluß der Thyreoidektomie auf die Antikörperbildung anstellte, verwandte dazu nur 4 thyreoidektomierte Kaninchen und 3 Kontrollen (Lit. bei *Weyrauch* und *Herzfeld*[4]). Die Tiere zeigen aber ganz beträchtliche individuelle Unterschiede. Am bekanntesten ist dies bei der Präcipitingewinnung, wozu sich manche Tiere überhaupt nicht eignen. Aber auch bei der Darstellung hämolytischer Antikörper tritt diese Tatsache deutlich in Erscheinung. Deshalb sind nur große und womöglich wiederholte Versuchsreihen an zahlreichen Tieren beweisend.

Es ergeben sich aber noch andere Schwierigkeiten und Fehlerquellen. Zwei Wege gibt es, experimentell Einblick in den Zusammenhang von Inkretorganen und Immunität zu gewinnen. Entweder man entfernt die Drüsen, bei denen man einen Einfluß vermutet, operativ, oder man

*) Nach einem Vortrag im Ärztlichen Verein, Marburg am 21. 1. 1925.

erzeugt eine Art Hyperfunktion derselben durch fortgesetzte Darreichung von Organextrakten. Eine Kombination beider Verfahren stellt die Substitution der Sekrete einer vorher entfernten Drüse durch die betreffenden Organextrakte dar.

Die Darreichung von Organextrakten erscheint mir als der am wenigsten geeignete Weg. Wir kennen bisher die Summe der wirksamen Substanzen endokriner Drüsen noch sehr wenig, wissen also auch bei selbst hergestellten Preßsäften nicht, ob die in unserem Falle evtl. wirksamen Stoffe sich nicht bei der Herstellung geändert haben. Bei der Verwendung fabrikmäßig hergestellter Organpräparate vollends wissen wir eigentlich gar nicht genau, was wir einspritzen, denn die Firmen wahren ihr Herstellungsgeheimnis. Die Präparate sind sicher nicht alle gleichwertig und schwanken wohl auch in ihrer Brauchbarkeit, weshalb *Biedl*[5]), der darin die Ursache mancher Widersprüche in den Angaben über die Wirkungsweise der Hormone sieht, als Abhilfe dringend die staatliche Prüfung der Organpräparate fordert. — Einige der Organpräparate sind eiweißfrei, andere nicht. Die letzteren wirken bei parenteraler Einverleibung als artfremde Eiweißkörper wie unspezifische Reize. Wir wissen aber, daß auch eiweißfreie Körper, wie das Yatren, sowohl bei parenteraler wie oraler Anwendung leistungssteigernd wirken können. *Borchardt*[6]), der eine Erhöhung des Agglutinintiters beim Menschen nach Injektion von Adrenalin, Hypophysin, Asthmolysin, Spermin sowie nach innerlicher Verabreichung von Schilddrüsentabletten sah, erblickt darin lediglich eine allgemeine Leistungssteigerung und keine organspezifische Wirkung. So bietet also die theoretische Deutung der Versuchsergebnisse bei Darreichung von Organpräparaten beträchtliche Schwierigkeiten.

Eindeutiger und daher zweckmäßiger erscheint mir der andere Weg, die *Exstirpation* der in Frage kommenden endokrinen Drüsen. Dabei ist folgendes zu berücksichtigen: Diese Organe stellen ein vielverschlungenes und ineinandergreifendes System dar, so daß Störungen eines derselben stets Rückwirkung auf andere hat. So kann anscheinend die Hypophyse vikariierend für die Schilddrüse eintreten; jedenfalls beobachtet man regelmäßig eine Hypertrophie der Hypophyse nach Thyreoidektomie. Man wird also, wenn man lediglich den Ausfall eines bestimmten Hormons beobachten und nicht einen konstitutionell veränderten Organismus vor sich haben will (*Sternberg* und *Pojorowsky*[7]), möglichst bald nach der Operation mit der Darstellung der Antikörper beginnen müssen, denn es sind ja zu ihrer Produktion sowieso mindestens einige Tage erforderlich. Andererseits ist doch die Schwere des Eingriffs wohl zu erwägen und durch evtl. Kontrollen, an denen man nur die operativen Schnitte gemacht, die Drüsen aber in ihrer Lage gelassen hat, seine Einwirkung festzustellen. Eine Kastration stellt

bei männlichen Tieren in operativer Hinsicht keinen großen Eingriff vor, während die Exstirpation der übrigen endokrinen Drüsen bedeutend schwieriger ist.

Ehe ich nun über eigene Versuche berichte, möchte ich die Ergebnisse früherer Untersucher der Frage „Kastration und Immunität" kurz anführen. — *Torelli*[8]) fand bei jungen Hunden eine Herabsetzung der Agglutinin- sowie Opsoninbildung durch Kastration; eine Steigerung erzielte er durch Injektion von Hodenextrakten. — Nach *Furuya*[9]) setzt die Ovariektomie bei Kaninchen das phagocytäre Vermögen von Leukocyten in geringem Maße herab; die Leukocyten waren nach dem Verfahren von *Hamburger*[10]) gewonnen. — *Glusman*[11]) veröffentlichte vor kurzem Versuche, nach denen die Antikörperbildung (Hämolysine, Agglutinine, komplementbindende Substanzen) bei Kaninchen durch Kastration nicht beeinflußt wird.

Diese sich widersprechenden Ergebnisse rechtfertigen unsere Versuche an einem größeren Tiermaterial. Unsere Resultate stützen sich auf Versuche an 66 Kaninchen, nämlich an 33 kastrierten männlichen Tieren und ebensovielen Kontrollen.

Zunächst stellten wir eine vergleichende Prüfung des *Hämolysinbildungsvermögens* kastrierter und normaler Kaninchen an. Dazu wurden 30 Kaninchen verwandt (15 kastrierte und 15 Kontrollen). Diese wurden in 3 Gruppen zu je 10 Tieren verschieden lange Zeit nach der Kastration mit i. v. Injektionen einer 5 proz. Aufschwemmung von Hammelerythrocyten vorbehandelt. Die Immunisierung begann bei der ersten Gruppe am Tage nach der Kastration, bei der zweiten 14 Tage und bei der dritten 6 Wochen nach der Kastration. Jedes Tier erhielt 5 Spritzen in 4tägigen Zwischenräumen. Die Titer wurden am 3. Injektionstage und 7 Tage nach der 5. Injektion festgestellt. Auf diese Weise ließ sich ein fortlaufender Einblick gewinnen und ein etwaiges vikariierendes Eintreten anderer endokriner Drüsen wäre in Erscheinung getreten. Wir fanden jedoch zu keiner Zeit einen Unterschied im Durchschnitt der hämolytischen Titer bei den kastrierten und den Normaltieren. Auch in der Schnelligkeit der Hämolysinbildung zeigten sich keine Differenzen bei beiden Gruppen. Die individuellen Ziffern unterschieden sich natürlich beträchtlich, aber die *Durchschnittstiter stimmten stets überein.* Von einer tabellarischen Widergabe der Protokolle soll abgesehen werden.

Danach untersuchten wir in einer entsprechenden Versuchsreihe die Frage der Bildung von *Agglutininen.* 8 kastrierte Tiere und 8 Kontrollen erhielten 2mal eine Injektion abgetöteter Choleravibrionen, die erste (1 Öse) am Tage nach der Kastration, die 2. (2 Ösen) eine Woche später. Die Titer wurden 16 Tage nach der Kastration festgestellt. Es ergab sich als *Durchschnittstiter* bei beiden Gruppen 1 : 12 000.

Eine 3. Versuchsreihe galt der Frage der *Präcipitinbildung.* 3mal in 7tägigen Abständen wurde 14 Kaninchen (7 kastrierten und 7 Kon-

trolltieren) inaktiviertes Pferdeserum injiziert (2 mal je 1 ccm i. v., 1 mal 5 ccm i. p.). Die erste Injektion wurde 6 Wochen nach der Kastration verabfolgt; die Blutentnahme erfolgte 3 Wochen später. Bei der Präcipitingewinnung ist die Gefahr der Anaphylaxie besonders groß, und wir hatten daher am Schluß infolge Tierverlusten nur noch 4 kastrierte Tiere und 4 Kontrollen übrig, eine allerdings sehr geringe Zahl in Anbetracht der hier besonders großen individuellen Unterschiede der Tiere. Wir glauben das Resultat trotzdem verwerten zu dürfen, da es gleichsinnig mit den vorherigen ausfiel, d. h. *keinen Unterschied* zwischen kastrierten und Normaltieren ergab.

Zu einem unfreiwilligen Experiment gestaltete sich unser Versuch, den Einfluß der Kastration auf die Bildung von *Bakteriotropinen gegen Meningokokken* zu prüfen. Infolge einer zu hohen Anfangsdosis kamen von 12 Versuchstieren nach der ersten Spritze 6 zum Exitus. Diese Todesfälle verteilten sich gleichmäßig auf kastrierte und Kontrolltiere; die Empfindlichkeit gegenüber den Bakterien bzw. deren Toxinen war also durch die Kastration nicht geändert. Wegen Tiermangels konnte der Bakteriotropinversuch nicht wiederholt werden.

Wir haben also bei unseren Versuchen *keinerlei Einfluß der Kastration auf die Antikörperbildung* festgestellt, übereinstimmend mit den Befunden von *Glusman* und entgegen den Angaben von *Torelli und Furuya*. Selbstverständlich soll damit nichts über einen etwaigen Einfluß anderer endokriner Drüsen auf die Antikörperproduktion gesagt werden, jedoch erscheint die Nachprüfung der bisherigen widersprechenden Resultate an einem größeren Tiermaterial auch bei den anderen innersekretorischen Drüsen dringend erforderlich. Unsere Versuche sind noch nicht abgeschlossen und werden in dieser Richtung weitergeführt.

Zusammenfassung.

1. Die bisherigen Versuchsergebnisse über die Frage: Innere Sekretion und Immunität sind noch sehr widersprechend. Zur Klärung der Verhältnisse erscheint die Darreichung von Organpräparaten weniger geeignet als die Exstirpation der in Frage kommenden Drüsen. Wegen beträchtlicher individueller Unterschiede der Tiere sind nur große Versuchsreihen beweisend.

2. An 33 kastrierten, männlichen Kaninchen und 33 Kontrolltieren wurde die Frage der Bildung von Hämolysinen, Agglutininen und Präcipitinen vergleichend geprüft. Es zeigte sich zu keiner Zeit nach der Operation ein Unterschied in der Höhe oder der Schnelligkeit der Antikörperbildung zwischen beiden Gruppen.

Literatur.

[1]) *Kocher*, Morbus Basedowi in Kraus-Brugsch, Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Berlin: Urban & Schwarzenberg. — [2]) *Farrant*, Brit. med. Journ. **2774**, 470; Ref. Kongreßzentralbl. f. d. ges. innere Med. **10**, 205. — [3]) *Garibaldi*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **83**, Nr. 1; Ref. Kongr.-Zentralbl. 1920, S. 30. — [4]) *Weyrauch* u. *Herzfeld*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 21. — [5]) *Biedl*, Innere Sekretion. Bd. 1. Berlin 1922. — [6]) *Borchardt*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 870; Therap. Halbmonatsh. 1920, Heft 19; Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilkunde **18**. 1920. — [7]) *Sternberg* u. *Pojorowski*, Beitr. z. Klin. d. Tuberkul. 1924, Heft 4. — [8]) *Torelli*, Rif. med. Jg. 29, Nr. 47; Ref. Kongr.-Zentralbl. 1914, S. 28. — [9]) *Furuya*, Biochem. Zeitschr. 1924, **147**. Heft 5 u. 6. — [10]) *Hamburger*, Phys.-chem. Untersuchungen über Phagocyten. Wiesbaden: Bergmann 1912. — [11]) *Glusman*, Zeitschr. f. Hyg. **102**, Heft 3/4. 1924.

Über den Einfluß löslicher Campherpräparate auf das Gallensystem.

Beitrag zur Beeinflussung der Gallengangsmotilität.

Von

Hans Schreiber und **Franz Herrmann.**

(Aus der Mediz. Universitätsklinik Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. *v. Bergmann.*)

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 6. Januar 1925.)

Die pathologische Physiologie des Gallensystems hat in neuester Zeit den Motilitätszuständen der Gallenwege erhöhte Aufmerksamkeit zugewandt. Bekanntermaßen kommt den Motilitätsänderungen, abhängig von Art und Stärke der autonomen Innervation, eine bedeutende Rolle für die Entstehung der Cholecystopathien zu, unbeachtet, ob man den Standpunkt der abakteriellen Konkrementbildung vertritt, oder die Entzündung als Vorstufe der Steinbildung annimmt. Bei beiden Theorien ist das zuerst Erforderliche die Stauung und diese wieder ist ein Folgezustand der Motilitätsveränderungen. Besonders deutlich wird dies bei den konkrementfreien Gallenblasen, bei denen die Hyper- oder die Hypotonie zur Gallenstauung führt. Die Wichtigkeit dieser Motilitätsänderungen ist ja erst kürzlich in der ausführlichen Arbeit *Westphals*[1]) gezeigt worden. Es geht daraus hervor, daß es sich bei der Abflußregulierung durch den Ductus choledochus nicht etwa um einen einfachen Schließmuskel an der Papilla Vateri handelt, den Sphincter Oddi, sondern um ein kompliziertes Zusammenspiel zweier Schließmuskelsysteme, von denen das eine, im duodenalen Teil des Ductus choledochus gelegene, einer vagischen Muskelaktionsförderung unterliegt, das andere „im engsten Gebiet der Papilla Vateri dagegen einer sympathischen" (*Westphal*).

Von diesem Gesichtspunkt, der Beeinflussung der Motilität, nahmen unsere Untersuchungen auf Anregung von Herrn Oberarzt *Westphal* ihren Ausgang, mit dem therapeutischen Nebengedanken, die im Kolikanfall bis zum Spasmus gesteigerte Motilität herabzusetzen und zwar nicht auf indirektem Wege, wie dies bei der parasympathischen Lähmung durch Atropin geschieht. Außerdem lag es nahe, neben diesen Motilitätsstörungen auch noch die Stauung, die infolge des Spasmus in dem

Gallensystem entsteht, anzugehen, um durch einen stärkeren Gallenabfluß das System gewissermaßen durchzuspülen und dadurch auch die Vorbedingung zur Steinbildung, die Eindickung der Blasengalle zu verhüten. Hierhin gehören die zahlreichen Cholagoga. Eine Kombination dieser beiden Wirkungen wurde gefunden in dem von *Ellinger* am Kaninchen geprüften Cadechol, einer Campher-Choleinsäure, von deren Nachprüfung unsere weiter unten anzuführenden Versuche ausgingen. Die Wirkung der Campher-Choleinsäure, des Cadechol, beruht auf dem Vermögen der Desoxycholsäure, wie mit Fettsäuren, so auch mit gewissen organischen Substanzen Additionsprodukte, die Choleinsäuren zu bilden. Zu diesen Substanzen gehören unter anderen auch der Campher (*Wieland* und *Sorge*[2]). Diesen als Spasmolyticum der glatten Muskulatur heranzuziehen, war begründet, nachdem die glatte Muskulatur lähmende Wirkung des Camphers zuerst von *Wiechowsky*[3]) gezeigt worden war. In letzter Zeit ist diese Wirkung experimentell geprüft worden in einer Arbeit von *Stross*[4]), der Untersuchungen an überlebenden Säugetierorganen ausführte, auf die wir etwas näher eingehen wollen.

Zur Prüfung wurde benutzt eine Campherlösung, gewonnen durch 24stündiges Schütteln von Campher in Ringer- oder Thyrodelösung. Wir referieren nur über die uns am meisten interessierenden Versuche an der Gallenblase des Meerschweinchens und Kaninchens. Die am Hals abgebundene Gallenblase trägt an einem durch den Scheitel gezogenen Faden einen Schreibhebel, der langsame, ziemlich regelmäßige Exkursionen verzeichnet, wobei der Tonus allmählich zunimmt. Setzt man dann Campher zu, so nimmt der *Tonus stark ab*, und die *Automatie hört auf*. Beide Wirkungen sind reversibel durch Auswaschen und lassen sich mehrmals an ein und demselben Präparat wiederholen.

Inwieweit läßt sich nun diese Campherwirkung im Cadechol erweisen? Die Kombination mit Gallensäuren, als den stärksten bekannten Cholagoga, dürfte eine willkommene sein, wenn nicht klinische Begleiterscheinungen diesen Vorteil stark beeinträchtigen. Wir haben das Mittel klinisch und in mehreren Duodenalsondierungen*) geprüft. Dabei fand sich, daß es von einer ganzen Reihe von Patienten nicht vertragen wurde, es traten Erbrechen und Diarrhöen auf. Bei den Sondierungen erhielten wir keine eindeutigen Resultate. In einem Teil der Fälle trat eine auf Lähmung hinweisende Abflußhemmung auf, in anderen aber eine starke Sekretionssteigerung. Vor allem aber zeigte sich, daß das Cadechol nur sehr wenig löslich ist, es uns mithin an einem Campherpräparat fehlt, mit dem wir den Campher in *gelöster Form* an den gewünschten Applikationsort bringen können. Gelingt uns dies, so haben wir ein Mittel, das, nach *Stross* an der glatten Muskulatur direkt angreifend die Spasmen zu lösen imstande ist, unabhängig davon, ob diese bedingt sind durch Kontraktionszustände in dem vagisch, oder dem

*) Die Protokolle dieser Sondierungen verdanken wir der Liebenswürdigkeit von Herrn Dr. *H. Lampert*, der diese Untersuchungen ausführte.

sympathisch regulierten Anteil des Sphinctersystems, entgegen dem Atropin, ganz abgesehen von dessen allgemeinen Nebenwirkungen. Löslich ist der Campher bekanntlich bis zu 20% in Ölen, als Oleum camphor. forte aber infolge des widerlichen Geschmackes zur oralen Applikation ungeeignet. Nun fand der eine von uns, daß *Campher löslich* ist in *ätherischen Ölen*, und zwar in jeder gewünschten Konzentration. Diese Lösungsmittel, besonders das Oleum menthae piperit., stoßen nicht auf Applikationsschwierigkeiten, da sie infolge des angenehmen Geschmackes gerne genommen werden. Außerdem kommt aber den ätherischen Ölen noch eine cholagoge Wirkung zu, so daß sie dadurch um so willkommener als Lösungsmittel waren. Wie aus der kürzlich erschienenen Arbeit *Lepehnes*[5]) hervorgeht, haben wir zwei Gruppen von Cholagoga zu unterscheiden: 1. solche, die die Lebersekretion direkt anregen, 2. solche, die vom Darm aus den Gallenabfluß befördern. An erster Stelle stehen die Gallensäuren, als die Lebersekretion direkt erregende, ferner mit mehr oder minder gesichertem Erfolge, Ol. Terebinth.; Natrium salicylic.; usw. und Ol. menth. pip., das auch unter die zweite Gruppe fällt, als vom Darm aus den Abfluß förderndes Mittel. Da die cholagoge Wirkung der ätherischen Öle, im speziellen des Ol. menth. pip., die von *Heinz*[6]) zuerst therapeutisch herangezogen wurde, nicht allgemein anerkannt war, prüften wir zunächst diese Öle am Menschen mit der Duodenalsonde auf ihren Einfluß auf die Gallensekretion. Ihre cholagoge Wirkung war erstmals gezeigt worden von *Petrowa*[7]) aus der Pawlowschen Schule, der Versuche an Gallenblasen-Magenfistelhunden anstellte, denen der Choledochus unterbunden war.

Dabei fand sich für Thymol und Menthol (die Lösungen wurden hergestellt durch Erwärmen von Thymol und Menthol in 200 Aq. dest., beim Erkalten entstand dann eine feine Emulsion, die durch die Magenfistel eingeführt wurde):

1. Thymol (2,0 in 300 ccm Wasser).

Hund A:	Vor Einführung	Nach Thymol
	4,0	10,7
	4,2	11,4
	2,1	8,3
Hund B:		
	10,0	15,0
	7,5	14,0
	10,0	13,9

2. Menthol (0,5 in 200 ccm Wasser).

Hund A:	Vor Einführung	nach Menthol
	5,0	12,5
	1,2	9,2
	1,7	8,6

Heinz hat dann das Ol. menth. pip. in die Therapie als Cholaktol eingeführt; ferner findet es sich im Kombination mit Gallensäuren in dem

Degalol, einer Mentha-Dioxycholansäure. Letzten Endes kommt in den ätherischen Ölen, auf Grund ihres Camphergehaltes, auch noch eine campherähnliche glattmuskulaturlähmende Wirkung zum Ausdruck, wie dies in der obenerwähnten Arbeit von *Stross* an überlebenden Dünndarm des Kaninchens gezeigt wurde; im Ol. menth. pip. der Menthacampher, im Ol. Thymi. der Thymiancampher. Aus diesen näher ausgeführten Gründen glaubten wir in den ätherischen Öllösungen des Camphers die gewünschten löslichen Campherpräparate gefunden zu haben und gehen nun zu den Untersuchungen selbst über.

Diese erstrecken sich auf Prüfung des Ol. menth. pip., des Ol. Thymi, und des Ol. Foeniculi (zum Vergleich wurden Sondierungen mit Gallensäuren ausgeführt) und auf Campherlösungen in den drei genannten Ölen. Zur Prüfung der Präparate am Menschen bedienten wir uns der nun ja in der Gallen- und Pankreasdiagnostik heimisch gewordenen Duodenalsonde.

Wir arbeiteten mit der *Einhorn*schen Sonde, führten dieselbe nach der modifizierten Technik von *Holzknecht* und *Lippmann*[8]) ein und gingen nach der von *Stepp*[9]) ausgearbeiteten Methode vor. Auf Einzelheiten der Technik einzugehen erübrigt sich. Als Kontrolle für die richtige Lage des Sondenknopfes galt uns das Abfließen von klarem, alkalischem Saft. Die sicherste Kontrolle ist zweifelsohne die röntgenologische, die wir in einem Teil der Sondierungen auch vorgenommen haben. Mit der genannten Methodik erreichten wir eine richtige Lagerung des Sondenknopfes bei 80—85% der Fälle. Aus dem Duodenum fließenden gelben, alkalischen Saft benennen wir nach *Stepp* „Lebergalle". Wir ließen stets 20—30 Minuten Lebergalle spontan fließen, gaben dann 30 cm Wittepeptonlösung, wodurch wir den Gallenblasenreflex auszulösen wünschten [experimentell von *Stepp*[10]) nachgewiesen], der in ungefähr 70% der Fälle positiv war. Die Beurteilung des abfließenden Saftes wurde gezogen aus der Farbe, der Konsistenz, der Reaktion gegen Lackmus, der Abflußmenge in der Zeiteinheit (10 Minuten), der Gesamtmenge, dem spez. Gewicht, Trockenrückstand und Bilirubingehalt. Letzterer wurde nach der *H. v. d. Bergh*schen Methode[11]) bestimmt.

Mit all diesen Kriterien lassen sich natürlich keine exakten Werte der Zusammensetzung der Galle erzielen, sie stellen lediglich Vergleichswerte dar, da ja stets Beimengungen von Duodenal- und Pankreassaft vorhanden sind. In Fällen stark gesteigerten Flusses sahen wir auch auf Trypsin und Diastase nach, um wenigstens eine Pankreassaftvermehrung ausschließen zu können. Um nun zu den Untersuchungen selbst überzugehen, schlugen wir zwei Wege ein:

A). Prüfung der Wirkung der ätherischen Öle auf den Gallenfluß.

Zu diesem Zweck ließen wir die Gallenblase mittels des Peptonreflexes sich völlig entleeren und warteten wieder hellen Gallenfluß ab (Lebergalle), bestimmten die in der Zeiteinheit abfließenden Mengen und gaben dann das ätherische Öl, um im Anschluß daran die eintretende Abflußvermehrung feststellen zu können.

B). Untersuchung der Campherlösungen.

Da es uns hierbei vorwiegend auf die Motilitätsbeeinflussung der Gallenblase ankam, warteten wir nach eingetretenem positiven Peptonreflex nicht bis zum Wiederfließen von Lebergalle, sondern gaben das Mittel während des Blasengallenflusses. Die Untersuchungen wurden ausgeführt an Patienten der Klinik, teils Magendarmgesunden, teils Rekonvaleszenten. Gallenblasenkranke schlossen wir nach Möglichkeit bei den Sondierungen aus, da es uns darauf ankam, die Reaktion des nichterkrankten Gallensystems auf die Präparate festzustellen.

A) Prüfung der ätherischen Öle.

Zur Anwendung gelangten:

1. Ol. menth. pip.
2. Ol. Thymi
3. Ol. Foeniculi

Je 1 ccm des Öles wurde durch den Schlauch gegeben. Wir führen einen ausführlichen Protokollauszug als Beispiel für den Gang der Untersuchungen an.

I. Ol. menth. pip.

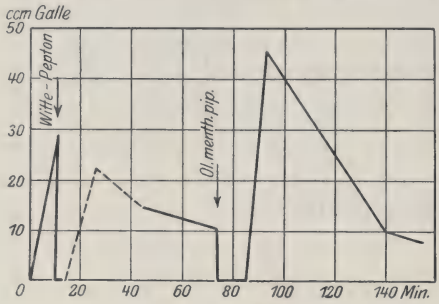
Fall 1 (Kurve 1).

8 Uhr 25 Min.	Einführen der Sonde.
8 Uhr 33 Min.	Klare, goldgelbe, alkalische Lebergalle, schußweise in 10 Min. 30 ccm, spez. Gew. 1012, Trockenrückstand in 5 ccm 0,012 g, 13 Bilirubin Einheiten.
8 Uhr 45 Min.	30 ccm 20 proz. Wittepeptonlösung durch den Schlauch, 20 ccm Wasser; Aufhören des Flusses bis
9 Uhr	Schußweise dunkle, bernsteinfarbene, klare Blasengalle; in 10 Min. 20—25 ccm; spez. Gew. 1014; Tr. R. 0,09 g; 158 Bilirubineinheiten.
9 Uhr 15 Min.	Weitere 15 ccm
9 Uhr 20 Min.	Weitere 30 ccm heller, goldgelber, klarer Lebergalle wie vor Wittepepton; in 10 Min. 8 ccm.
9 Min. 57 Min.	1 ccm Ol. menth. pip. Sistieren des Flusses bis
10 Uhr 05 Min.	Schußweise klare, goldgelbe, alkalische Lebergalle in schnellen Schüben fließend; in 10 Min. 45 ccm; spez. Gew. 1012, Trockenrückstand 0,014, 15 Bilirubin Einheiten.
10 Uhr 15 Min.	Langsamer fließend 60 ccm, dann noch langsamer.
11 Uhr 35 Min.	50 ccm derselben Flüssigkeit bis
12 Uhr 35 Min.	Abbrechen der Sondierung.

Fassen wir die bei den ätherischen Ölen gefundenen Ergebnisse zusammen, so finden wir:

1. Nach Ol. menth. pip. tritt ein kurzes Sistieren auf (Fall 1 : 5 Min.; Fall 2 : 12 Min.; Fall 3 : 20 Min.; Fall 4 : 6 Min.). Ob dasselbe nun tatsächlich auf der oben angeführten, von den ätherischen Ölen er-

warteten, campherähnlichen Wirkung beruht, wollen wir unentschieden lassen, da wir in mehreren Fällen sahen, daß auch nach Einspritzung von Wittepepton ein Versiegen des Abflusses für fast 10 Minuten auftrat, wohl begründet durch einen reflektorischen Verschluß des Sphincter-Oddi infolge des beim Einspritzen entstehenden Schleimhautreizes. Für eine lähmende Wirkung spricht jedoch Fall 2 und 3. Deutlich hingegen ist der nachfolgende



Kurve 1. (Fall 1.)

Lebergalle – – – – Blasengalle

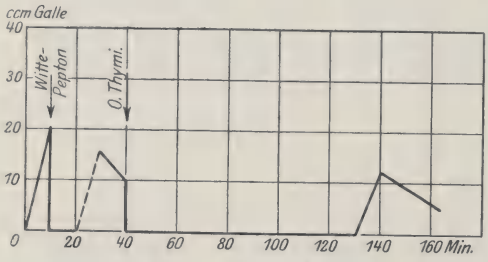
Fall	Lebergalle vor Ol. menth. pip.	Sistieren nach Ol. menth. pip.	Fließen nach Ol. menth. pip. i. 10 Min.
2	15 ccm	12 Min.	25 ccm
3	10 ccm	20 Min.	45 ccm
4	20 ccm	6 Min.	30 ccm

II. Ol. Thymi.

Fall	Lebergalle vor Ol. Thymi	Sistieren nach Ol. Thymi	Fließen nach Ol. Thymi in 10 Min.
5	10 ccm	75 Min.	10 ccm
6	15 ccm	23 Min.	12 ccm
7	10 ccm	25 Min.	15 ccm

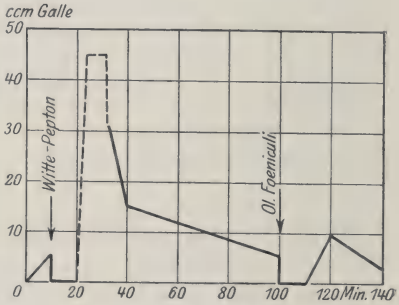
III. Ol. Foeniculi.

Fall	Lebergalle vor Ol. Foeniculi	Sistieren nach Ol. Foeniculi	Fließen nach Ol. Foeniculi in 10 Min.
8	15 ccm	10 Min.	10 ccm
9	10 ccm	12 Min.	12 ccm



Kurve 2. (Fall 5.)

Lebergalle



Kurve 3. (Fall 8.)

– – – – Gallenblase

gesteigerte Abfluß von Lebergalle (Kurve 1), der sich in allen Fällen fand (in der Zeiteinheit 45 ccm, 25 ccm, 45 ccm, 30 ccm). Wir konnten also gemäß der *Petrowa*schen Arbeit und der von *Heinz* eine Polycholie nach Ol. menth. pip. mit der Sonde nachweisen, wobei der Bilirubinspiegel fast unverändert blieb, entsprechend dem, was *Lepehne*[12]) über die Unbeeinflußbarkeit des Bilirubingehaltes der Galle durch Ol. menth. pip. angibt.

2. Nach Ol. Thymi versiegt der Gallenabfluß in den untersuchten Fällen auf längere Zeit, länger als wir es durch den Einspritzungsreiz für möglich halten möchten. (Fall 5 : 75 Min.; Fall 6 : 23 Min.; Fall 7 : 25 Min.). Wir dürfen demnach hier den Ausdruck einer campherähnlichen Wirkung sehen. Jedoch gelang es uns nicht, mit den Sonde die für Thymol von *Petrowa* gezeigte cholagoge Wirkung nachzuweisen. Der Abfluß nach dem Sistieren war stets ein langsamer und träger.

3. Das Ol. Foeniculi, das in den Untersuchungskreis seiner Billigkeit wegen einbezogen wurde, zeigte uns weder eine deutlich hemmende Abflußwirkung, noch einen gesteigerten Gallenfluß (Kurve 3). Es kommt also für die nachfolgenden Versuche lediglich als Campherlösungsmittel in Betracht.

Zum Vergleich haben wir auch Sondierungen mit Gallensäuren ausgeführt. Dabei fanden wir stets eine sehr starke Polycholie auf Gallensäuren. Dem Ol. menth. pip. gaben wir den Vorzug, weil es Campher löst, und da bei den Gallensäuren Erbrechen und starke Diarrhöen auftraten (s. oben beim Cadechol), Erscheinungen, die uns bei den reinen ätherischen Ölen niemals begegneten.

B) Untersuchung der löslichen Campherpräparate.

Von solchen Präparaten gelangten zur Prüfung 50 proz. Campherlösungen in den drei geprüften ätherischen Ölen.

I. Camphor. trit. Ol. menth. pip. aa.
II. Camphor. trit. Ol. Thymi aa.
III. Camphor. trit. Ol. Foeniculi aa.

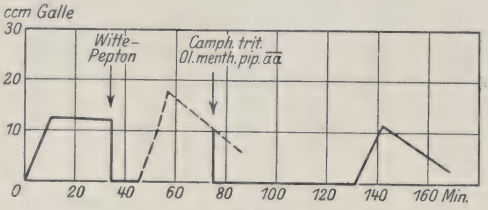
Auch hier schickten wir jeweils 1 ccm durch die Duodenalsonde. Folgender Protokollauszug als Beispiel für die Versuchsanordnung.

I. Camphor. trit.
Ol. menth. pip. aa.

Fall 10. Kurve 4.

8 Uhr	Beginn der Sondierung.
9 Uhr 25 Min.	Honiggelbe, klare, alkalische Lebergalle in 10 Min. 12 ccm; spez. Gew. 1010; Trockenrückstand 0,088; 8 Bilirubineinheiten.
	Weitere 15 ccm bis
9 Uhr 50 Min.	30 ccm 20 proz. Wittepeptonlösung; 20 ccm Wasser
	Aufhören des Flusses bis
10 Uhr	Dunkle, bernsteinfarbene alkalisch zähe Blasengalle in 10 Min. 15 ccm; spez. Gew. 1014; Trockenrückstand 0,2 g; 92 Bilirubineinheiten.
10 Uhr 10 Min.	Weitere 15 ccm der gleichen Farbintensität.
10 Uhr 30 Min.	Während des Blasengallenflusses 1 ccm Camphor. trit. Ol. menth. pip. aa.
	Sistieren bis (55 Min.)
11 Uhr 25 Min.	Dann langsam schußweise klare Lebergalle in 10 Min. 8 ccm; spez. Gew. 1012; Trockenrückstand 0,09 g; 10 Bilirubineinheiten.
11 Uhr 35 Min.	weitere 25 ccm, dann kein Abfluß mehr.
12 Uhr 40 Min.	Abbrechen.

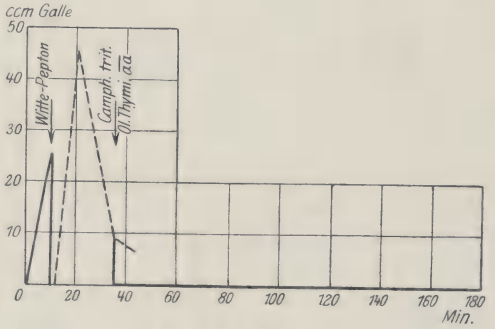
Fall	Blasengalle vor 50 proz. Camph.-Menth.	Sistieren nach 50 proz. Camph.-Menth.	Fließen nach 50 proz. Camph.-Menth.
11	20 ccm	65 Min.	15 ccm
12	15 ccm	70 Min.	17 ccm



Kurve 4. (Fall 10.)
——— Lebergalle - - - - Blasengalle

II. Camphor. trit. Ol. Thymi aa

Fall	Blasengalle vor 50 proz. Camph.-Thym.	Sistieren nach 50 proz. Camph.-Thym.	Fließen nach 50 proz. Camph.-Thym.
13	45 ccm	135 Min.	0 ccm
14	30 ccm	55 Min.	5 ccm
15	25 ccm	110 Min.	0 ccm



Kurve 5. (Fall 13.)
——— Lebergalle - - - - Blasengalle

III. Camphor. trit. Ol. Foeniculi aa

Fall	Blasengalle vor 50 proz. Camph.-Foen.	Sistieren nach 50 proz. Camph.-Foen.	Fließen nach 50 proz. Camph.-Foen.
16	12 ccm	65 Min.	2 ccm
17	15 ccm	45 Min.	5 ccm

Übereinstimmend zeigen alle 50 proz. Campherlösungen, die wir anwandten, eine deutliche Abflußhemmung, die wir wohl auf die Lähmung der glatten Muskulatur durch den Campher beziehen dürfen. Die Differenzen zwischen den verschiedenen Lösungen ergeben sich ohne weiteres aus der additiven Wirkung des Camphers und des jeweiligen Lösungsmittels.

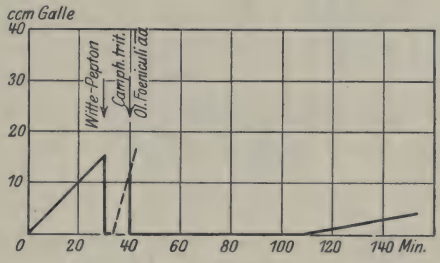
1. So ist die Abflußhemmung bei den Campher-Pfefferminzöllösungen keine so sehr lang dauernde (Fall 10 : 55 Min.; Fall 11 : 65 Min.; Fall 12 : 70 Min.); doch kommt es nachfolgend wieder zu einem Abfluß, zwar nicht gesteigert, aber doch etwa in der Höhe der vor Wittepepton abgeflossenen Mengen (s. Kurve 4). Vielleicht dürfte sich hierin die cholagoge Wirkung des Ol. menth. pip. angedeutet finden. (Vergl. Kurve 1).

2. Bei der Campher-Thymolöllösung tritt die außerordentlich stark lähmende Wirkung sehr deutlich in Erscheinung. (Fall 13 : 135 Min.; Fall 14 : 55 Min.; Fall 15 : 110 Min.). Zu einem nachfolgenden spontanen Abfluß kommt es überhaupt nicht mehr. (S. Kurve 5). Hier ad-

diert sich deutlich die Campherwirkung zu der des Ol. Thymi (vergl. Kurve 2).

3. Was nun die Campher-Fenchelöllösung anbelangt, so tritt auch bei ihr die Campherhemmung deutlich in Erscheinung, nach Abklingen derselben kommt es nur zu einem trägen Fluß, wie wir ja auch schon beim Fenchelöl keine Sekretionssteigerung festzustellen vermochten (s. Kurve 6; vergl. Kurve 3).

Aus dem soeben Ausgeführten geht hervor, daß sich als allgemeines Spasmolyticum für glattmuskelige Organe am besten die 50proz. Thymol-Campherlösung eignen müßte; nun zeigt sich aber bei praktischer Anwendung dieser Kombination, daß sie infolge ihres widerlichen Geschmackes klinisch nicht brauchbar ist. Daher dürften von der 50proz. Campherlösung zur Bekämpfung von Spasmen am geeignetsten erscheinen die in Ol. menth. pip. und in Ol. Foeniculi. Jedoch hat sich bei ihrer klinischen Anwendung gezeigt, daß sie nicht von allen Patienten vertragen werden, sondern häufiger Erbrechen verursachen, wohl bedingt durch den lokalen Reiz der hohen Campherkonzentration. Aus diesem Grunde und vor allem auch deshalb, weil wir mit der 50proz. Campher-Mentholöllösung keine cholagoge Wirkung sahen, wie wir sie erwartet hatten, gingen wir dazu über, eine weniger konzentrierte Campherlösung nachzuprüfen, wir benutzten dazu 20proz. Lösungen. Lösungen in Ol. Thymi wurden nicht geprüft, da ihre klinische Verwertung aus dem soeben genannten Grunde nicht in Betracht kamen Geprüft wurden:



Kurve 6. (Fall 16).

——— Lebergalle - - - - Blasengalle

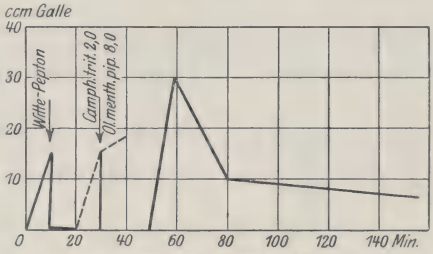
I. Camphor. trit. 2,0. Ol. menth. pip. 8,0.
II. Camphor. trit. 2,0. Ol. Foeniculi 8,0.

I. Camphor. trit. 2,0. *Ol. menth. pip. 8,0.*

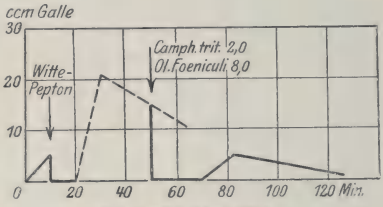
Fall	Blasengalle vor 20proz. Camph.-Menth.	Sistieren nach 20proz. Camph.-Menth.	Fließen nach 20proz. Camph.-Menth.
18	15 ccm	20 Min.	30 ccm
19	30 ccm	45 Min.	50 ccm
20	10 ccm	20 Min.	30 ccm

II. Camphor. trit. 2,0. *Ol. Foeniculi 8,0.*

Fall	Blasengalle vor 20 proz. Camph.-Foen.	Sistieren nach 20 proz. Camph.-Foen.	Fließen nach 20 proz. Camph.-Foen.
21	15 ccm	15 Min.	2 ccm
22	12 ccm	20 Min.	5 ccm



Kurve 7. (Fall 18.)



Kurve 8. (Fall 21.)

——— Lebergalle - - - - Blasengalle

Wie erwartet, zeigen die Sondierungsbefunde mit 20 proz. Campherlösungen eine geringere Abflußhemmung wie bei den 50 proz. Lösungen. (S. Kurve 7; vergl. Kurve 4). Die lokale Campherwirkung klingt schneller ab und wird nun in der Tat bei der Lösung in Ol. menth. pip. von einem gesteigerten Gallenfluß gefolgt. (30 ccm gegen 15 ccm Spontanabfluß vor Wittepepton). Die 20 proz. Campher-Fenchelöllösung zeigt ebenfalls eine nur kurze Sistierzeit, entsprechend der geringeren Campherkonzentration, aber keinen nachfolgenden gesteigerten Fluß. Wenn also auch das Ol. Foeniculi seiner Billigkeit wegen ein willkommenes Lösungsmittel für Campher darstellt, so kommt es doch nur in Betracht bei der Anwendung löslicher Campherpräparate als allgemeine Spasmolytica. Für die Gallentherapie kommt zweifelsohne die 20 proz. Campherlösung in Ol. menth. pip. den zu Beginn aufgestellten Anforderungen (Spasmolyticum mit nachfolgender Erzeugung einer Polycholie) am besten nach.

Was nun die klinische Auswertung der oben geschilderten Sondierungsbefunde anbelangt, so fielen die Erfolge bei den wenigen bis jetzt mit der 20 proz. oder 50 proz. Campher-Mentholöllösung behandelten Fällen von Cholecystopathien viel geringer aus als es die experimentellen Resultate erwarten ließen. Schon oben wurde gesagt, daß bei den 50 proz. Campherlösungen häufig Übelkeit und Erbrechen eintraten. Wir geben noch ganz kurz einige Daten von Fällen, bei denen wir eine Linderung durch orale Applikation (20 gtt. 20 proz. Campher-Mentholöllösung auf etwas Zucker) erreichen konnten.

Fall a. Fr. F., 34 Jahre, Cholelithiasis mit typischen Koliken und Ulcus ventriculi. Nach subcutanen Atropinspritzen (0,001 g) Aufregungszustände. Erhält 15 Tropfen der 20 proz. Campher-Mentholöllösung 3 mal pro die; die Schmerzen lassen sofort nach und bleiben etwa 1 Stunde weg.

Fall b. H. M., 42 Jahre, Cholecystitis mit leichten Temperaturen. Am 13. X. 1922 kolikartige Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, die auf 15 Tropfen der 20 proz. Campher-Mentholöllösung prompt nachlassen. Bei späteren schweren Koliken kein deutlicher Erfolg mehr, so daß er unter Atropin gestellt werden mußte.

Fall c. Frl. Bl., 35 Jahre, Adhäsionsbeschwerden mit kolikartigen Attacken nach Cholecystektomie. Nach Verabreichung von 15 Tropfen einer 20 proz. Campher-Mentholöllösung Schmerzlinderung für etwa $1^1/_2$—2 Stunden.

Fall d. H. Mo., 27 Jahre, Cholecystitis. Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, mitunter kolikartig auftretend. Vom 20.—27. XI. 1922 je 15 Tropfen der 20 proz. Campher-Mentholöllösung; Schmerzen schwanden auf 3—4 Stunden, kamen dann aber abgeschwächt wieder.

Fall e. Fr. Sch., 54 Jahre, Cholecystitis. Relativ leichte Attacken. Auf 15 Tropfen einer 50 proz. Campher-Mentholöllösung stets starker Brechreiz, mitunter Erbrechen, niemals Schmerzlinderung.

Wenn auch die klinischen Resultate den gesetzten Hoffnungen bei weitem nicht entsprachen, so glauben wir doch, gezeigt zu haben, daß auch bei dieser indirekten Untersuchungsmethode mit der Duodenalsonde beim Menschen eine deutliche Motilitätshemmung der Gallenwege durch Campherlösungen festzustelllen war. Fassen wir kurz die Ergebnisse zusammen, so finden wir:

1. Mit der Duodenalsonde läßt sich eine cholagoge Wirkung des Ol. menth. pip. nachweisen; nicht beim Ol. Thymi.

2. 50 proz. Campherlösungen in ätherischen Ölen verursachen eine lang anhaltende Lähmung der Gallenwege, ohne nachfolgende Polycholie.

3. Die 20 proz. Campherlösung in Ol. menth. pip. ergibt kürzere Lähmungsdauer, wird jedoch von einer deutlichen Polycholie gefolgt.

Literatur.

[1]) *Westphal*, Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der Gallenwege. Zeitschr. f. klin. Med. **96**, Heft 1—3. — [2]) *Wieland* u. *Sorge*, Untersuchung über Gallensäuren. II. Mitt. Zeitschr. f. physikal. Chem. **97**. 1916. — [3]) *Wiechowsky*, Verhandl. d. waffenbrüderl. Vereinigung Baden-Wien. Oktober 1917. — [4]) *Stross*, Beiträge zur Pharmakologie des Camphers. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **95**, Heft 5—6. — [5]) *Lepehne*, Über galletreibende Mittel und ihre Anwendung. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 27. 1923. — [6]) *Heinz*, Galletreibende Wirkung des Ol. menth. pip. Therap. Halbmonatshefte **34**. — [7]) *Petrowa*, Verbindungen der aromatischen Reihe als Erreger der Gallensekretion. Zeitschr. f. physikal. Chem. **74**. 1911. — [8]) *Holzknecht* u. *Lippmann*, Vereinfachte Methodik zur Duodenalsondierung. Münch. med. Wochenschr. 1915, Nr. 39. — [9]) *Stepp*, Duodenalsaft nach Witte-Pepton. Zeitschr. f. klin. Med. **89**, Heft 5—6. — [10]) *Stepp*, Über die Gewinnung von Gallenblaseninhalt mittels der Duodenalsonde. Klin. Wochenschr. 2. Jg., Nr. 34. — [11]) *Bergh, H. v. d.*, Der Gallenfarbstoff im Blut. Leipzig 1918. — [12]) *Lepehne*, Gallenfarbstoff in Leichengalle und Duodenalsaft. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **137**, Heft 1—2.

Über Haematoporphyria congenita.

Von

Dr. Walter Robitschek.

(Aus der I. Medizinischen Abteilung des Krankenhauses Wieden in Wien. — Vorstand: Hofrat Prof. Dr. *Maximilian Sternberg.*)

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. Februar 1925.)

Im Jahre 1862 beschrieb *Bazin* als erster das Krankheitsbild der Hydroa vacciniformis. *Hutchinson* wies darauf hin, daß das Auftreten dieser Affektion an die warme Jahreszeit gebunden sei. *Mac Call Anderson* und *Linser* wiesen im Harn Hydroakranker Hämatoporphyrin nach und *Ehrmann* sprach die Ansicht aus, daß die Hydroa vacciniformis in dem von ihm mitgeteilten Falle durch photodynamische Sensibilisierung der Haut mit Hämatoporphyrin entstanden sei. Diese Annahme fand ihren endgültigen Beweis, als *Meyer-Betz* im Selbstversuch nach intravenöser Hämatoporphyrininjektion durch Quarzlampenbestrahlung an sich Hydroaefflorescenzen auslöste.

Ob diese Ansicht für alle oder wenigstens die meisten Fälle von Hydroa vacciniforme zutrifft, ist noch fraglich. *H. Fischer* hält es für möglich, daß nur Leukoverbindungen gebildet werden, die, wenn bei Belichtung der Farbstoff erzeugt wird, photodynamisch wirken, ohne daß Hämatoporphyrin im Harn erscheint. Sicher aber ist in einem Teil der Fälle die Hydroa vacciniformis nur ein Symptom einer Krankheit, die man nach dem Vorschlage *Günthers* als Haematoporphyria congenita bezeichnet.

Die Genese dieser Erkrankung, soweit sie die pathologische Hautveränderung betrifft, können wir als geklärt ansehen. Anders verhält es sich mit der der Hydroa zugrunde liegenden Stoffwechselanomalie, der Hämatoporphyrie. Vor allem sind 2 Fragen zu beantworten: Woraus entsteht das Hämatoporphyrin? Wo entsteht das Hämatoporphyrin?

Bevor wir zu diesen Fragen Stellung nehmen, teilen wir die Befunde mit, die wir bei einem einschlägigen Falle, der seit 3 Jahren in unserer Beobachtung steht, erhoben haben. Da es sich um einen Patienten handelt, über den von dermatologischer und okulistischer Seite wiederholt berichtet wurde (*Ehrmann, Groß, Lewitus, Friede*), so verweisen wir bezüglich der Veränderungen an der Haut und an den Augen auf die angeführte Literatur. Eine Zusammenfassung der bis zum Jahre 1921 erhobenen Befunde findet sich auch bei *Günther*.

Bei der am 11. IV. 1922 erfolgten Aufnahme ist der Pat. Samuel S. 50 Jahre alt. Er ist der Drittgeborene von 7 Geschwistern. Ein Bruder und eine Schwester sollen angeblich an derselben Krankheit erkrankt sein. Diese begann in frühester Kindheit damit, daß Pat. in den Sommermonaten bei Sonnenbestrahlung kleine Knötchen und Blasen bekam, die zu Krusten eintrockneten und mit Hinterlassung tiefer Narben ausheilten. Anfangs waren nur die Hände ergriffen, später auch das Gesicht, besonders die Nase, die Ohren und die seitlichen Wangenpartien. Bei der Aufnahme sind die von den Kleidern bedeckten Teile der Haut ohne pathologische Veränderung, dagegen zeigen das Gesicht und die Hände zahlreiche Narben. Die Nase, die Ohren und die Endphalangen der Finger sind verstümmelt. Seit dem 35. Lebensjahre sind auch die Augen miterkrankt (Abbildungen).

Die weitere Untersuchung des Pat. ergab eine — inzwischen bereits ausgeheilte — Infiltration beider Lungenspitzen. Die Milz ist dauernd unter dem

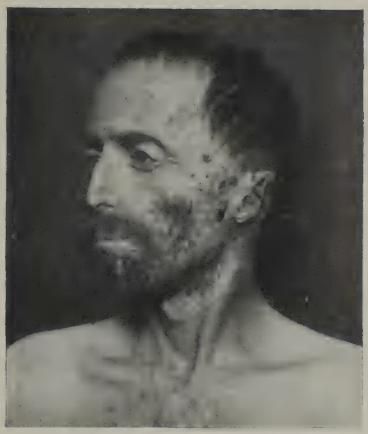


Abb. 1.
S. S., 50 J., Haematoporphyria congenita.

Abb. 2.
S. S., Haematoporphyria congenita, rechte Hand.

Rippenbogen palpabel, ihre Konsistenz mäßig derb. Die übrigen inneren Organe und das Nervensystem ließen keine pathologische Veränderung erkennen.

Der Harn war portweinfarben, klar, spezifisches Gewicht 1021; Eiweiß, Zucker, Aceton, Gallenfarbstoffe, Blut, Diazo negativ. Urobilinogen in Spuren. *Hämatoporphyrin* schon im nativen Harn spektroskopisch *positiv* mit der Mitte der Absorptionsstreifen bei 612, 575, 540, 501.

Im *Stuhl* war *Hämatoporphyrin positiv*, Hämoglobin negativ. Urobilinogen in der 24stündigen Kotmenge spektrophotometrisch bestimmt 0,13 g. (Herr Dr. *Charnas* hatte die Güte, diese Bestimmung nach der von ihm ausgearbeiteten Methode auszuführen.)

Die Untersuchung des Blutes ergab 4 430 000 Erythrocyten im Kubikmillimeter, Sahli 90%, Färbeindex 1. Leukocyten 7600 im Kubikmillimeter, davon 3724 (49%) polymorphkernige Neutrophile, 1900 (25%) Lymphocyten, 1596 (21%) Monocyten, 228 (3%) Basophile, 152 (2%) Eosinophile.

Bilirubingehalt des Serums nach *v. d. Bergh* 1 : 100 000 (2 Bilirubineinheiten). Direkte Diazoreaktion negativ.

Die serologischen Luesreaktionen ergaben ein negatives Resultat. Funktionsprüfung der Leber: Nach Verabreichung von 40 g Galaktose wurden 2 g in 4 Stun-

den ausgeschieden. Nach Verabreichung von 200 g Milch ergaben sich folgende Leukocytenwerte: Anfangswert 8300, nach 10 Min. 7800, nach 30 Min. 5500, nach 1 Stunde 6100 im Kubikmillimeter. Der Blutdruck sank von 95 auf 85 mm Hg.

Wenn wir nun an der Hand dieser Befunde an die Beantwortung der Frage schreiten, aus welchem Material das Hämatoporphyrin bei der Haematoporphyria congenita entsteht, so müssen wir zwei Möglichkeiten ins Auge fassen: Seine Bildung kann analytisch oder synthetisch erfolgen. Die Lehre von der analytischen Hämatoporphyrinbildung gipfelt in der Anschauung, daß ein enorm gesteigerter Hämoglobinzerfall stattfindet und daß die Weiterverarbeitung des dabei entstehenden Spaltungsproduktes, des Hämatoporphyrins, von den in Betracht kommenden Organen infolge zu großen Angebotes nicht besorgt wird, weshalb es zur Ausscheidung des Farbstoffüberschusses kommt. Denselben Effekt hätte eine Insuffizienz der den Abbau des Hämatoporphyrins besorgenden Organe. Es wurde vermutet, daß das Hämatoporphyrin normalerweise ein Zwischenprodukt bei der Umwandlung von Hämoglobin zu Bilirubin bildet. Unter physiologischen Verhältnissen wird dieses Zwischenprodukt bis auf geringste Spuren vollständig in Gallenfarbstoff verwandelt. Die Fähigkeit dieser Umwandlung kommt der Leber zu. Wenn nun diese Funktion der Leber gestört ist — manche Autoren sprechen von einer fermentativen Schwäche der Leber — dann wird das Hämatoporphyrin ausgeschieden. Gegen diese Erklärung wendet *Garrod* ein, daß das Hämatoporphyrin nicht aus Hämoglobin entstehen kann, weil bei Hämatoporphyrinurie das Urobilin im Harn nicht vermehrt ist. Dieser Einwand ist nicht stichhältig, denn das Hämatoporphyrin wird im Darm nicht weiter verändert wie das Bilirubin. Gewichtiger ist der Einwand *Günthers*, daß bei Haematoporphyria congenita das Blutbild nicht für eine gesteigerte Regeneration spricht.

Günther fand bei seinem Patienten 4 150 000 Erythrocyten im Kubikmillimeter und 90% Hämoglobingehalt, allerdings mit zunehmender Anämie, so daß die Erythrocytenzahl im Verlaufe von 8 Jahren auf 1 300 000 und der Hämoglobingehalt auf 25% zurückging. Bei unserem Patienten fiel die Erythrocytenzahl von 4 430 000 im April 1922 auf 4 100 000 im Oktober 1924 und der Hämoglobingehalt in derselben Zeit von 90% auf 82%. Die Abnahme in unserem Falle ist zu gering, um daraus irgendwelche Schlüsse ziehen zu können, doch ist die Beobachtungszeit auch sehr kurz im Vergleiche zu der im Falle *Günthers*. Es ist aber nicht die Möglichkeit von der Hand zu weisen, daß bei wiederholten Untersuchungen, in langen Zeitabständen, bei der kongenitalen Hämatoporphyrie öfters eine zunehmende Anämie festzustellen sein wird, wie dies im Falle *Günther* einwandfrei erwiesen und in unserem Falle wahrscheinlich ist. Ein solches Verhalten würde wohl sehr zugunsten der analytischen Theorie der Hämatoporphyrinbildung aus Hämoglobin sprechen. Die

übrigen in der Literatur bisher mitgeteilten Blutuntersuchungen bei Haematoporphyria congenita ergaben keine besonderen Veränderungen außer einer eventuellen Oligocytämie, doch handelt es sich hierbei meist um eine einmalige Untersuchung oder um wiederholte Untersuchungen in ganz kurzen Intervallen. Daher hönnen diese Befunde für die aufgeworfene Frage einer eventuellen zunehmenden Anämie nicht mit Sicherheit verwendet werden, doch scheint die wiederholt gefundene Oligocytämie auch in diesem Sinne zu sprechen.

Gegenüber der Ansicht einer Entstehung des Hämatoporphyrins durch gesteigerten Blutzerfall betont *Günther* die Möglichkeit einer vermehrten Hämatoporphyrinsynthese aus niedrigen Bausteinen, als welche Hämopyrrol oder Biliverdinsäure in Betracht kämen. Es wäre dann das Bilirubin als Muttersubstanz anzusehen, aus der durch Einwirkung einer besonderen Darmflora oder besonderer Fermente, wie sie im Falle Günther vorhanden war, Hämatoporphyrin gebildet würde. Wir haben nun von dem Stuhle unseres Patienten auf eine Agar- und eine Drigalskiplatte und in Bouillon abgeimpft und die Nährböden bei 37 Grad im Brutschrank durch 24 Stunden bebrüten lassen. Aufschwemmungen der so erhaltenen Kulturen wurden Hämoglobinlösungen 1. eines gesunden Menschen, 2. unseres Hämatoporphyrinpatienten, 3. eines im Handel erhältlichen Hämoglobins zugesetzt. In keinem Falle wurde die Bildung von Hämotoporphyrin beobachtet. Dieser Versuch schließt natürlich nicht die Möglichkeit aus, daß die Darmflora aus anderen Bausteinen Hämatoporphyrin hätte bilden können oder daß im Darm vorhandene Fermente diese Fähigkeit besaßen. *Günther* stützt sich bei seinen diesbezüglichen Ausführungen auf die Untersuchungen *Fischers*, der in dem von ihm beschriebenen Falle die tägliche Hämatoporphyrinausscheidung mit 0,4 g berechnete. Die tägliche Bilirubinausscheidung des normalen Menschen beträgt aber im Durchschnitt beiläufig 0,5 g, so daß also die normalerweise gebildete Bilirubinmenge als Muttersubstanz des Hämatoporphyrins genügen würde. Besteht diese Ansicht zu Recht, so müßte die im Stuhl ausgeschiedene Urobilinogenmenge stark vermindert sein, da ja der größte Teil der Gallenfarbstoffe zur Bildung des Hämatoporphyrins verwendet worden wäre. Die von uns oben mitgeteilte quantitative Urobilinogenbestimmung im Stuhl eines Patienten mit Haematoporphyria congenita ist die einzige bisher veröffentlichte und sie ergab einen vollständig normalen Wert von 0,13 g. Dieses Ergebnis spricht in unserem Falle gegen die Annahme der Bildung des Hämatoporphyrins aus den Gallenfarbstoffen.

Da also bei der Haematoporphyria congenita die Menge des im Stuhl ausgeschiedenen Urobilinogens normal ist, glauben wir die Entstehung des Hämatoporphyrins letzten Endes auf das Hämoglobin zurückführen zu können; es ist uns wahrscheinlich, daß ein gesteigerter Erythrocyten-

zerfall stattfindet, der anfangs durch eine erhöhte Erythropoese vollständig kompensiert wird, mit der Zeit aber auch eine Anämie zur Folge haben kann. Daraus folgt keinesfalls, daß eine vermehrte Urobilinogenausscheidung vorhanden sein muß, da das Hämatoporphyrin unverändert ausgeschieden wird. Es käme also in diesem Falle unter den Abbauprodukten des Hämoglobinmoleküls als Maßstab der Blutmauserung nur das Eisen in Frage. Der Kreislauf des Eisens ist zu kompliziert, um aus der Menge der Ausscheidung ein Urteil über die Ausdehnung des Hämoglobinabbaues bilden zu können. Immerhin ist die Menge des im Harn ausgeschiedenen Eisens bis zu einem gewissen Grade auch von der Größe des Blutzerfalles im Organismus abhängig, wofür die hohen Eisenwerte bei perniziöser Anämie und bei Lebercirrhose sprechen. Für die Haematoporphyria congenita liegen diesbezügliche Untersuchungen bisher nicht vor. Wir haben deshalb im Harn unseres Patienten an 4 aufeinanderfolgenden Tagen die Menge des ausgeschiedenen Harneisens nach der Methode von *Bunge* und an weiteren 3 aufeinanderfolgenden Tagen nach der Methode von *Wolter* bestimmt und hierbei eine Durchschnittstagesausscheidung von 8,5 mg und einen Höchstwert von 12,1 mg gefunden. Diese Werte liegen hoch über dem Normalwert und scheinen zugunsten der Annahme eines vermehrten Hämoglobingehaltes zu sprechen.

Nach unserer Auffassung wären als Entstehungsstätte des Hämatoporphyrins die an der Blutmauserung beteiligten Organe anzusehen und die Haematoporphyria congenita als eine konstitutionelle Erkrankung des hepato-lienalen Systems *Eppingers* zu bezeichnen. Man hätte sich vorzustellen, daß das Hämoglobin der in Überzahl gebildeten Erythrocyten teilweise, und zwar innerhalb von Grenzen, die der normalen Gallenfarbstoffbildung entsprechen, zu Bilirubin und weiter zu Urobilinogen verwandelt werde, teilweise aber auf der Zwischenstufe des Hämatoporphyrins stehen bleibe und als solches ausgeschieden werde.

Literatur.

Bazin, Leçons théoriques et cliniques sur les affections génériques de la peau. 1862. — *Hutchinson*, Clinical Society Transactions. 1888. — *Anderson*, Brit. med. journ. 1898. — *Linser*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **79**. 1906. — *Ehrmann*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **77**. 1905 und **97**. 1909. — *Meyer-Betz*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**. 1913. — *Fischer*, Münch. med. Wochenschr. 1916. — *Günther*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **105**. 1911; Dermatol. Wochenschr. 1919; Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **20**. 1922. — *Groß*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **105**. 1911. — *Lewitus*, Zentralbl. f. d. ges. Ophth. **2**. 1914. — *Friede*, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **67**. 1921.

(Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. *G. v. Bergmann.*)

Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes.

I. Die paradoxe Gefäßreaktion auf Abschnürung bei arteriellem Hochdruck.

Von

Karl Westphal,

Privatdozent und Oberarzt der Klinik.

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 10. März 1925.)

Das Ziel dieser Untersuchungen soll nicht so sehr sein der Versuch einer Klärung des Entstehungsweges der seit *Bright* dem ärztlichen Denken geläufigen arteriellen Blutdrucksteigerung, wie sie sich in der Begleitung und infolge von Nierenerkrankungen zu entwickeln pflegt, sondern des Ursachenkomplexes, der bei der primären, auch genuin oder essentiell genannten Hypertonie wirksam sein muß. Die Erkenntnis von der großen Bedeutung und Ausdehnung dieser primären Hochdruckerkrankung ist jung, sie ist erst von der jetzt noch auf der Höhe ihrer Schaffenskraft stehenden Ärztegeneration als Krankheitsbild neu erfaßt, an seinem Ausbau mitzuarbeiten erscheint daher von besonderem Reiz.

Das Problem des arteriellen Hochdrucks vor kurzem noch einmal in eingehendem Maße erörtert auf dem Kongreß für Innere Medizin in Wien 1923 an der Hand der erschöpfenden Referate von *Volhard* und *Durig* steht zur Zeit für das allgemeine ärztliche Denken in zwei Richtungen geklärter da. Erstens glauben wir bei dem für seine Entstehung wichtigsten Momente, der Erhöhung des peripheren Widerstandes, nicht mehr an eine anatomische Veränderung im ganzen System der kleinsten Arterien im Sinne der arteriocapillären Sklerose von *Gull* und *Sutton* sowie *Münzers*, nachdem wir durch Untersuchungen von *Jores*, *Fahr* und *Herxheimer* u. a. wissen, daß wohl eine große Anzahl der Arteriolen in Niere, Milz, Pankreas, Hirn, Leber und Retina schon von organischen Veränderungen befallen sein kann, daß diese Veränderungen meist aber an vielen kleinen Gefäßen in Magen und Darm und besonders der quergestreiften Muskulatur und Haut fehlen. Zweitens ist allmählich bei den meisten Forschern die Überzeugung geschwunden, daß primäre Nierenveränderungen im Sinne des alten Lehrsatzes von *Bright* und *Traube* und auch der früheren Auffassung *Rombergs* auch in den Fällen, die nicht der Gruppe nephritischer Späterkrankungen angehören, als auslösende Ursache stets das Wesentliche sein. Dagegen spricht der Befund anatomisch kontrollierter Fälle vom primären Hochdruck ohne nachweisbare

schwere anatomische Veränderung an der Niere oder ihren Gefäßen (*Axel Walgren*, *John*, *v. Monakoff*, *Munk*, *Pal* u. a.), dagegen spricht auch der auffällige blutdruckherabsetzende Einfluß des Fiebers, der trotz gut erhaltener Herzkraft vorhanden sein kann und oft lange Zeit anhält, und vor allem die große Bedeutung der Heredität zuerst stark betont von *Weiß* bei dieser Gruppe der primären Hypertonien. Diese andere Grundeinstellung, die bei der genuinen Hypertonie im wesentlichen in der anders eingestellten Funktion der Arteriolenmuskulatur das Primäre des Krankheitskomplexes sieht, geht auch sehr klar aus einer jüngst erschienen Veröffentlichung meines Lehrers *G. v. Bergmann* hervor. Von wie anderen Gesichtspunkten wie hier in dieser Publikation man auch das Problem des Hypertonus aufnehmen und zu wertvollen Ergebnissen kommen kann, zeigen gerad auch *F. Kauffmanns* ebenfalls aus unserer Klinik hervorgegangene, hier sehr berücksichtigte Untersuchungen, so daß beide Arbeiten unabhängig voneinander den großen Komplex der hier vorliegenden Fragen klären sollen.

Volhards, *Franks* und *Munks* Auffassung, daß die genuine Schrumpfniere sich aus dem essentiellen Hochdruck entwickelt und nur eine allerdings häufige Folgeerscheinung desselben darstellt, dürfte daher auch kaum noch Widerspruch begegnen. Selbst bei der akuten Glomerulonephritis tritt die Blutdrucksteigerung oft für den guten Beobachter zu früh auf, um auf eine primäre Erkrankung der Nieren zurückgeführt werden zu können.

Ziel neuer Untersuchungen auf diesem Gebiet muß es daher sein, diesen außerhalb der Niere gelegenen Entstehungsbedingungen des erhöhten Widerstandes in den peripheren Teilen des Kreislaufes nachzugehen. Da der Nachweis einer Vermehrung von direkt arteriolenkontrahierenden Substanzen nach Art des Adrenalins bisher nie mit Sicherheit gelungen ist, so erscheint der Weg für weitere Forschung gegeben im Suchen nach Substanzen, welche die normale Empfindlichkeit der Gefäßwand gegenüber Adrenalin und anderen kontraktionserregenden Stoffen oder Einflüssen zu steigern vermögen. Bei den nephritischen Prozessen glaubt *Hülse* aus *Volhards* Klinik den Nachweis erbringen zu können, angeregt durch die Beobachtung *Storm van Leuwens*, daß Pepton die Adrenalinwirkung steigere, daß peptonartige Substanzen bei diese hypertonischen Nierenerkrankungen das wesentliche blutdrucksteigernde Agens darstellen. Solche Stoffe ließen sich jedoch bei der primären Hypertonie von ihm nicht nachweisen. Weitere Untersuchungen erschienen daher angebracht gerade über diese Krankheitsgruppe, denn um eine pathologische Gruppe mit wechselnden, im Einzelfalle evtl. sehr verschiedenwertigen Entstehungsbedingungen, die erst gemeinsam zu hohem Blutdruck führen, handelt es sich hier nach Ansicht des Verf. in Übereinstimmung mit der *F. Müller*schen Schule (*v. Monakoff*) und *R. Schmidt*. Die Untersuchungen sollen bezwecken, zuerst den Erscheinungsformen und dann den Entstehungsbedingungen der genuinen Hypertonie einige neue Beobachtungen abzugewinnen, um diese dann für die Therapie nutzbringend zu gestalten.

Da Herzkraft, Schlagvolumen, verkürzte Anspannungszeit des Herzens, Blutmenge, Viscosität des Blutes als Ursachen der Entstehung des primären Hochdruckes erst in zweiter und dritter Linie in Betracht kommen — von einer Besprechung der überwiegend kardiogen ausgelösten Blutdrucksteigerung bei der Aorteninsuffizienz (*Katsch*) sei hier abgesehen — so interessiert in erster Linie die Frage: was verursacht die primäre Erhöhung des peripheren Widerstandes im Kreislauf? Funktionelle Momente müssen es ja sein, wie ja auch in den Fällen der sekundären Schrumpfniere; dafür spricht der prompte Erfolg blutdrucksenkender Mittel, etwa des Nitroglycerins; *Krehl* wies als erster darauf hin. Eine funktionelle Veränderung der Capillaren allein als Ursache für die Widerstandserhöhung anzusehen, geht nicht gut an bei der geringen Ausbildung kontrahierender Elemente in deren Wand. Der Typ der roten Hypertoniker (*Volhard*) zeigt ja auch im Gegenteil sehr oft weitdurchblutete Capillaren. Eine allgemeine dauernde Zusammenziehung der kleineren und kleinsten arteriellen Gefäße, wie es *Johnson*, *Riegel*, *Paessler*, *Pal* u. a. schon längst erkannt haben, muß daher das Wesentliche sein. Und ohne vorläufig auf das Problem einzugehen, ob verschiedene Beteiligung der einzelnen Gefäßprovinzen (*Friedrich Mueller*, *Volhards* roter und weißer Hypertonus) hierbei mitwirken kann, sei versucht, auf den eigentümlichen Zustand der Muskulatur der Gefäße, der zu einer solchen erhöhten Dauerleistung befähigt, näher einzugehen.

Pal hat als erster klar versucht, auch an der glatten Muskulatur der Arterien zwei Formen der Kontraktionszustände schärfer zu unterscheiden, die kinetische und die tonische. Die hyperkinetische Kontraktion, dargestellt in ihrer ausgeprägtesten Form der plötzlich einsetzenden und nach einiger Zeit wieder absinkenden Arterienkontraktion, einer Gefäßkrise, bewirkt nur eine zeitlich begrenzte, durch allgemeine aktive besonders arterielle Gefäßzusammenziehung bedingte Blutdruckerhöhung. Sie ist meist deutlich zu trennen von dem durch Tonusänderung bedingten, dauernd gleichmäßig erhöhten arteriellen Hochdruck. Dieser entspricht nicht einer aktiven tetanusartigen Dauerkontraktion der Gefäßwand, sondern einem anderen Anspannungszustand je nach der jeweiligen Einstellung der Muskulatur der Arterien und Arteriolen, wo bei der verschiedenen mehr oder minder stark veränderten Längsausdehnung der glatten Muskeln, wie sie von *Grützner*, *Noyon* und *Üxküll*, *Bethe*, *Parnass* u. a. studiert worden ist, keine eigentliche Arbeit der Muskeln geleistet wird, sondern durch Einschaltung einer Art von Sperrmechanismus dauernd ein starker Verkürzungszustand sogar trotz starker Belastung ohne gesteigerten Stoffwechselumsatz beibehalten werden kann. Wesentliche Einwände gegen diese von *Pal* zuerst ausgebaute Auffassung sind bisher nicht vorgebracht.

Eine Beobachtung, die zuerst zufällig erhoben wurde bei der Kompression der Arteria brachialis bei Gelegenheit einer Nachprüfung der interessanten *Magnus*schen Versuche über die langsame Entleerung von Arterien und Capillaren bei totaler Kompression der Arteria brachialis führte bei einem Kranken mit einer primären Hypertonie zu einer auffallenden, die soeben geäußerten Anschauungen sehr unterstützenden Feststellung. Die beim Öffnen der Binde zu erwartende reaktive Hyperämie blieb aus, nur ein ganz kurzdauerndes, rötliches Aufleuchten des Grundes des Gesichtsfeldes fiel unter dem Capillarmikroskop auf, dieses war gefolgt nach wenigen Sekunden von einer tiefen Blässe des ganzen Gesichtsfeldes, die vorher gut sichtbaren Capillaren verschwanden fast völlig, um erst nach 1—2 Min. wieder aufzutauchen, viel feiner, dünner und zarter wie vordem und anstatt von breiter Blutströmung erschienen sie nur von einer lang und schmal ausgezogenen, in schnellster Flucht die Capillaren passierenden dünnen Erythrocytenkette gefüllt. Diese mächtig jagende Strömung in auffallend verschmälerten, abgeblaßten Capillaren, von denen zuerst etwa ein Drittel, später die Hälfte allmählich wieder sichtbar wurde, hielt 20 Min. an, erst dann stellten sich allmählich wieder normale Verhältnisse ein. Die Capillaren wurden wieder weiter, ihre Strömung breiter, ruhiger, immerhin noch beschleunigt wie oft beim Hypertonus in dem verdünnten arteriellen Schenkel, doch nicht mehr so stark verändert wie vordem.

Jürgensen ist es bereits aufgefallen, wie dann in der Literatur festgestellt werden konnte, daß unter ähnlichen Bedingungen für wenige Sekunden beim Hypertoniker wie bei Aorteninsuffizienzkranken die Capillaren zu verschwinden pflegen, aber die sehr bedeutungsvolle lange Dauer dieses Verengungsphänomens ist ihm nicht geläufig.

Da diese Erscheinung für das Wesen der Kontraktionsvorgänge der Arteriolen beim Hypertonus Wesentliches zu bieten schien, so wurde sie bei einer größeren Reihe von Kranken untersucht.

Die Technik war stets die gleiche: nach Einstellung und längerer Betrachtung der Nagellimbuscapillaren nach der schönen Methode von *O. Müller-Weiss* wurde 1 Minute lang mit Hilfe der vorher locker angelegten *Recklinghausen*-Manschette eine völlige Kompression der Arteria brachialis vollzogen durch Hinaufpumpen der Quecksilbersäure des Riva-Rocci auf 200—250 mm Hg stets genügend weit über den höchst gemessenen Blutdruck hinaus, um für 1 Minute das völlige Sistieren der arteriellen Blutzufuhr sicherzustellen. Durch Pulsbetastung wurde der gewünschte Effekt stets kontrolliert. Nach 60 Sekunden wurde dann plötzlich, während die Capillaren dauernd beobachtet wurden, durch Öffnung eines an dem Verbindungsschlauch abgehenden kleineren Schlauches diese Manschettenkompression beseitigt und nun der Erfolg kontrolliert. Wir nannten dies den „Abschnürungsversuch". Er wurde

an 35 Hypertonikern und 35 anderen Kranken durchgeführt, das Protokoll einer solchen Untersuchung sei genauer gegeben, die übrigen nur in ganz kurzem Auszug.

Frau G. Genuine Hypertonie, 58 Jahre. Blutdruck dauernd erhöht, auf 220/110, Rest-N. 35 mg. Konzentrationsversuch 1029.

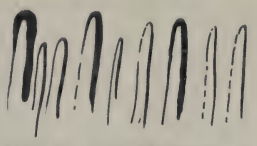
13. XII. 1923. Capillarmikroskopie am Fingerlimbus des rechten Zeigefingers: zumeist lange, haarnadelförmige Capillaren mit sehr dünnem, arteriellem Schenkel, etwas breiterem venösen, durchsetzt von einigen sehr breiten Schlingen mit vor allem stärker entwickeltem venösen Schenkel. Die Strömung ist an den dünnen Capillaren fein gekörnt, schnell jagend, in dem breiten grobgekörnten langsamer fließend.

5 Uhr 10 Min. Abschnürung, während derselben werden die meisten dünnen Capillaren allmählich leerer, in den breiten zum Teil Stase.

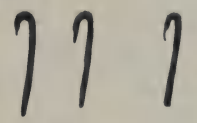
5 Uhr 11 Min. Nach plötzlicher Lösung der Manschettenkompression tritt momentan etwas bessere Füllung der dünnen Capillaren ein, aber keine deutliche Hyperämie, nach 20 Sek. sind sämtliche Capillaren plötzlich verschwunden, das Gesichtsfeld ist tiefblaß, von den wenigen breiten steht nur noch die Umbiegungsstelle und der venöse Schenkel in gleicher Breite wie vordem sichtbar da, ohne irgendeine sichtbare Bewegung der Erythrocyten.

5 Uhr 13 Min. Nach 2 Min. tritt schnell einsetzend wieder Strömung in den breiten Schlingen auf, aber jetzt sehr schnell jagend und feiner gekörnt, vereinzelt tauchen von den dünnen, feinen Capillaren welche auf, ganz schmal, nur hier und da von einigen roten in schnellster Flucht bewegten Pünktchen, den einzelnen Erythrocyten, gefüllt. Ein Zusammenschluß zu zusammenhängender Blutsäule ist in ihnen nicht erkennbar.

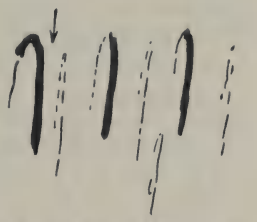
5 Uhr 25 Min. immer noch starke Blässe des Gesichtsfeldes wie vordem. Der Anblick ganz stark beschleunigter und stark auseinandergezogener jagender Strömung in den zum Teil wieder sichtbaren, aber immer noch stark verdünnt erscheinenden feinen Capillaren bleibt, allmählich treten immer mehr von ihnen auf, nach 10 Min. ungefähr $^2/_3$ der früher sichtbaren Menge. Die wenigen, ursprünglich sehr breit angelegten Capillaren sind zum Teil noch deutlich schmaler in ihnen ist die Strömung noch eine stark beschleunigte.



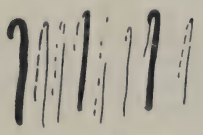
Frau G. Vor Abschnürung, 5 Uhr 5 Min.



2 Min. nach Abschnürung, 5 Uhr 12 Min.



8 Min. nach Abschnürung, 5 Uhr 18 Min.



15 Min. nach Abschnürung, 5 Uhr 25 Min.

Abb. 1. Capillarbild beim Abschnürungsversuch am Hypertoniker.

5 Uhr 30 Min. allmähliche Rückkehr zur Norm, der Rest der Capillaren tritt wieder auf, die Strömung in ihnen wird breiter und ruhiger, vor allem in den breiten Schlingen. Nach 18—20 Min. sind ungefähr die gleichen Verhältnisse wie vordem vorhanden. Irgendein Anschein von reaktiver Hyperämie wird nicht beobachtet.

Entsprechend diesem eingehend geschilderten Fall benimmt sich die Mehrzahl der Hypertensionen genuinen Ursprungs aber auch der sekun-

dären Schrumpfnieren. Ein arterieller Hochdruck bei reiner akuter Glomerulonephritis kam nicht zur Beobachtung.

Es ist das untersuchte Material[1]) eingeteilt nach der Länge der Reaktionszeit.

I. Über 20 Minuten zeigten eine Verengerung der Capillaren 4 Kranke.

1. Frau W., 55 Jahre. Genuine Hypertonie mit genuiner Schrumpfniere und Apoplexie. Dauerhochdruck 180—200. Nach Abschnürung Verschwinden der Hälfte der Capillaren, nach 20 Min. noch vereinzelt Capillaren mit stark jagender Strömung.

2. Frau Do., 71 Jahre. Genuine Hypertonie, 180 Blutdruck. 25 Min. lang Abschnürungsreaktion deutlich feststellbar.

3. Frau Wa., 63 Jahre. Rote genuine Hypertonie, Dauerhochdruck 180—190. Nach Aufhebung der Abschnürung für 30 Sek. flüchtige Hyperämie, dann Verschwinden der Hälfte der Capillaren, Verengerung und Abblassen des Restes, 25 Min. verfolgbar.

4. Str., Gärtner, 29 Jahre. Zwergwuchs mit endokrinen Störungen an Thyreoidea, — Geschlechtsdrüsen, leichte Debilität. Hypertonus von 150—170, zur Zeit der Umschnürung 125/80. Starke paradoxe Reaktion nach derselben 25 Min. feststellbar.

II. Zwischen 15 und 20 Minuten wurde die paradoxe Umschnürungsreaktion an 10 Patienten gefunden.

1. Gr., Kutscher, 71 Jahre. Genuiner Dauerhochdruck 180—220, für 30 Sek. flüchtige Rötung, danach bis zu 18 Min. deutliche Reaktion mit Abblassung usf.

2. Fräulein A., 19 Jahre. Sekundäre Schrumpfniere, beginnende Urämie, blasser Dauerhochdruck 150. Fast völliger Schwund der knäuelförmigen Capillaren für 1—1,5 Min. Nach 15 Min. Wiedereintritt der Norm.

3. Frau Mi., 52 Jahre. Sekundäre Schrumpfniere, Urämie. Blasser Dauerhochdruck 150—200. Nach 40 Sek. ohne Vorausgang flüchtiger Hyperämie Verschwinden der peitschenförmig gewundenen Capillaren, Verengerung für 20 Min. erkennbar, dabei zeitweise wieder eintretendes Leerlaufen bereits wiedergefüllter Capillaren.

4. Arbeiter St., 28 Jahre. Sepsis, Endokarditis mit Aorteninsuffizienz, hämorrhagische Glomerulonephritis. Gestorben an Hirnblutung. Blutdruck 170/90. Für 2 Min. völliges Schwinden der haarnadelförmigen Capillaren zur Hälfte. Rest ganz blaß und schmal. Nach 20 Min. Rückkehr zur Norm.

5. Frau Di., 57 Jahre. Genuiner Dauerhypertonus, rot, Blutdruck 170. Reaktionszeit 15 Min.

6. Frau H., 64 Jahre. Genuine Dauerhypertension 230—250, Apoplexie. 18 Min. lang deutliche Abblassung.

7. Herr B., 56 Jahre. Genuiner Dauerhypertonus 200—220, Apoplexie. Dauer 18 Min.

8. Frau S., 71 Jahre. Roter genuiner Dauerhypertonus, 190—220. Nach 30 Sek. Abblassen, 20 Min. lang Capillarverengerung anhaltend, zum Schluß Bild der Capillaren sehr getrübt, Ödem ?

9. Frau L. 68 Jahre. Dauerhochdruck genuin 175—185. Apoplexie, 20 Min. Reaktion.

10. Frau H., 70 Jahre. Genuiner Dauerhochdruck blaß, 160—200. Reaktionszeit 20 Min.

[1]) Der leider früh verstorbene Kollege *Aschaffenburg* leistete bei Durchführung dieser Reihenuntersuchung wertvolle Hilfe.

III. Zwischen 10 und 15 Minuten Dauer betrug die Reaktionszeit bei 6 Fällen:

1. Arbeiter Sch., 59 Jahre. Genuiner Dauerhypertonus 180, Arrhythmia perpetua 15 Min. lang Reaktionszeit.

2. Frau G., 54 Jahre. Roter genuiner Dauerhochdruck 220. Reaktionszeit 15 Min.

3. Frau R., 48 Jahre. Roter genuiner Hypertonus 150—180. Reaktionszeit am linken Zeigefinger 15 Min., an der rechten Hand an allen Fingern beobachtet $^1/_2$ Stunde lang völlige Stase sichtbar mit sehr weiten Capillaren, an dieser Hand kommen *Raynaud*sche Anfälle vor.

4. Frau U., 78 Jahre. Blasser genuiner Dauerhochdruck 200. 12 Min. lang deutliche Verengerung auch von den in diesem Fall erkennbaren kleinsten Arterien.

5. Frau F., 59 Jahre. Genuiner Dauerhochdruck 220—245. Apoplexie. An rechter Hand üblicher paradoxer Abschnürungsreflex für 15 Min., an linker Hand *Raynaud*-Attacke mit zum Teil Stase bei weiter, aber völlig stagnierender Blutfüllung der Capillaren, meist aber mit völlig fehlender oder ganz minimaler Erythrocytenfüllung derselben.

6. Frau L., 62 Jahre. Genuiner Dauerhypertonus 180—225. Apoplexie. 11 Min. lang Reaktionszeit.

IV. Mit Reaktionszeit von 5—10 Minuten ein Patient

1. Frau Di., 79 Jahre. Blutdruck 200. Genuiner, blasser Dauerhypertonus. Nach 30 Sek. währender, flüchtiger Hyperämie 10 Min. lang Abblassung.

V. Von 1—5 Minuten zeigten die paradoxe Gefäßreaktion 6 Patienten:

1. Zahnarzt P., 44 Jahre. Schwankender genuiner Hypertonus, rot 150—175. Capillarmikroskopisch weite, venöse Schenkel der Capillaren, nach Abschnürung für 5 Min. Verengerung.

2. Frau D., 55 Jahre. Stark dekompensierte genuine Hypertonie. Blutdruck 170, für 5 Min. mäßige Verengerung.

3. Frau N., 75 Jahre. Roter genuiner Dauerhypertonus, dekompensiert 170—195. Geringe Abblassung für 2—3 Min.

4. Frau St., 68 Jahre. Blasser genuiner Hypertonus mit Schrumpfniere, dekompensiert, Apoplexie. Blutdruck 200/190, für 2,5 Min. geringe Abblassung.

5. Frau Th., 71 Jahre. Roter genuiner Hypertonus 180—190, wenig deutliche Reaktion, für 40 Sek. einige der weiter wie sonst erscheinenden Capillaren verengt.

6. Herr B., 64 Jahre. Roter genuiner Hypertonus. Apoplexie. Blutdruck 170. Für 4 Min. geringe Abblassung.

VI. Eine negative oder fast negative inverse Reaktion zeigten 7 Patienten:

1. Frau G., 75 Jahre. Apoplexie bei rotem genuinem Dauerhypertonus, Blutdruck 160, moribund, schlechter Puls.

2. Herr K., 43 Jahre. Ausgesprochen roter Hypertonus mit mäßiger Hyperglobulie und blauroten Händen. Apoplexie, Dauerhochdruck 230. Nur für 30 Sek. geringfügige Abblassung der stark gefüllten und sehr breiten Capillaren.

3. Frau Sch., 69 Jahre. Roter genuiner Hypertonus, 180. Blutdruck 180. Nach Abschnürung von 1 Min. Dauer keine Reaktion, nach Abschnürung von 2 Min. Dauer für 3 Min. Abblassung der Capillaren sichtbar.

4. Frau Ei., 71 Jahre. Sehr schwankender, blasser Hypertonus, 125—180, keine deutliche Reaktion bei Blutdruck 125.

5. Frau Kl., 59 Jahre. Rote genuine Hypertonie 195. Keine Abblassung sogar für 20—30 Sek. flüchtige Hyperämie.

6. B., 62 Jahre. Blutdruck 160. Blaß, Apoplexie. Bei Blutdruck 140 negative Reaktion, sogar flüchtige Hyperämie.

7. Frau B., 48 Jahre. Genuiner Dauerhypertonus 190—210. Keine Reaktion an den ziemlich breiten Capillaren.

Übersehen wir diese Zusammenstellung, so findet sich unter 35 untersuchten Hypertonikern, die sich zusammensetzten aus 32 primären Hypertonien zum Teil wohl mit genuiner benigner Schrumpfniere verbunden, 2 sekundären Schrumpfnieren mit beginnender Niereninsuffizienz und 1 subakuten Glomerulonephritis bei Sepsis, in der überwiegenden Mehrzahl der auffällige Befund, daß an Stelle der reaktiven Hyperämie nach kurzer Absperrung des arteriellen Zuflusses eine deutliche Anämisierung der Capillaren eintritt. Bei 4 Patienten dauerte diese über 20 Minuten, bei 10 Patienten zwischen 10 und 20 Minuten, bei 6 Patienten zwischen 10 und 15 Minuten, bei 1 gerade 10 Minuten und bei dem Rest ist diese Ablassung des capillaren mikroskopischen Gesichtsfeldes kürzer ausgebildet, nur 1—5 Minuten lang, bei 7 Kranken ist sie eben erkennbar oder sie fehlt. Jedoch finden sich unter diesen 13 Hypertonikern mit weniger ausgeprägter inverser Abschnürungsreaktion eine ganze Anzahl, die in ihrem Krankheitsbild Erklärungen aufweisen, für eine andere Einstellung des Kreislaufes im ganzen. Unter der vorletzten Gruppe befinden sich 3 genuine Hypertonien mit dekompensiertem Herzen, unter denen der letzten Gruppe 1 Patient in moribundem Zustand, hier ist also die vom Herzen ausgehende Beeinflussung des Druckes im Kreislauf wohl eine herabgesetzte, gegenüber dem kompensierten Hypertoniker, es ist die gut erhaltene Herzkraft für die Ausbildung dieser Reaktion, anscheinend ein recht wesentliches Moment, in den anderen Gruppen fehlen die versagenden Herzen. Ein 2. Moment für das Ausbleiben des Phänomens scheint mit dem klinischen, von *Volhard* so betonten Typ des roten Hypertonikers zusammenzuhängen. Ohne auf sein Wesen vorläufig näher eingehen zu wollen, die Plethora vera der alten Kliniker — bei der Sektion solcher Kranker drängt sich dieser Gedanke oft wieder auf — spielt dabei wohl eine bedeutende Rolle, sei nur festgestellt, daß sich capillarmikroskopisch bei ihnen oft sehr weite und breitgefüllte Capillaren in der Haut der Wangen, des Oberarmes und der Brust finden und so auch am Nagelrand, die Entleerung dieser weiteren und stärker gefüllten venösen Schenkel findet hier während der 1 Minute lang dauernden Umschnürung weniger statt, die Kontraktionsfähigkeit der Capillaren selbst erscheint bei diesem Typ auch vermindert zu sein gegenüber den anderen, daher ist der Einfluß der 1 Minute lang dauernden Abschnürung der Arterie oft kein genügend großer, um

nachher an wirklich leer und schmal gewordenen Capillaren eine Verringerung des Zuflusses konstatieren zu können. Sperrt man in solchen Fällen länger ab, so tritt stärkere Entleerung der Capillaren ein, z. B. im 3. Fall der letzten Gruppe nach 2 Minuten, dann kann man, wie dort, evtl. das Abblassungsphänomen beobachten. *Jürgensen* wies auch bereits auf die Notwendigkeit des Leerwerdens der Capillaren hin für die Entstehung des von ihm beobachteten sekundenlangen völligen Verschwinden derselben. Solche „roten" Hypertoniker finden sich unter den 21 Kranken mit starker Reaktion 4 mal, unter den 13 Kranken mit schwacher Reaktion 9 mal, also bei diesen sehr überwiegend.

Zwei Kranke unter der Gruppe mit fehlender Reaktion sind sehr wenig fixiert in ihrem Hochdruck, die eine stark schwankend von 125 auf 180 mit ausgesprochen cerebralen Blutdruckkrisensymptomen, zeigte bei niedrigem Druck ebensowenig eine Reaktion, wie ein Bleikranker mit einer früher gemessenen Blutdruckerhöhung von 155/160 bei einem solchen von 140. Die Zusammenhänge, die wir hier mit dem Absinken des Blutdruckes für unsere Reaktion anzunehmen geneigt sind, bestehen aber durchaus nicht immer, man sehe den sehr interessanten Fall des 29jährigen endokrinen Hochdrucklers, der untersucht bei einem Blutdruck von 125 eine ausgesprochene Reaktion von 20 Minuten Dauer zeigte. Dieses Phänomen führte zusammen mit dem stark nach links vergrößerten Herzen und einer als Stauungserscheinung aufgefaßten Bronchitis zu der Diagnose: dekompensierter Hypertonus, auf Digitalisbehandlung stieg der Blutdruck prompt auf 160—170 und blieb dann hoch, die Abschnürungsreaktion war hier mitführendes Zeichen zur Diagnose des eigenartigen Falles.

Die Apoplexie, wenn sie nicht zum Tode des Patienten und damit vorher zu einem Versagen des Kreislaufes führte, hatte keinen wesentlichen Einfluß auf das untersuchte Zeichen. Es wurde zur Untersuchung immer die nicht gelähmte Seite gewählt.

Bevor wir zur Besprechung der Entstehungsbedingungen dieser Erscheinung übergehen, verlangt das Verhalten des Normalen bei einem solchen Abschnürungsversuch eine kurze Erörterung. Auch bei dieser Untersuchung gibt es sehr interessante Unterschiede. Während Jugend und mittleres Lebensalter mit einer langanhaltenden kräftigen Hyperämie zu reagieren pflegen, mit einer Vermehrung und sichtbaren Füllung der sichtbaren Capillaren, ist vom 50. Lebensjahr ab bei vielen die Reizantwort auf diese kurzdauernde Anämisierung im allgemeinen sehr herabgesetzt.

Der Unterschied in Rötung des Gesichtsfeldes ist hier meist nur gering, da die stärkere Füllung und das Auftreten vordem nicht benutzter Capillaren im Sinne von *Krogh* in viel geringerem Maße stattfindet, nach 1 oder 2 Minuten hört auch diese Rötung auf und das frühere Bild ist wieder da. Dieser flüchtigen, schwachen Hyperämie ging bei 7 Unter-

suchten zwischen 50 und 60 und 5 Untersuchten zwischen 60 und 70 4mal eine ganz kurze Abblassung des Gesichtsfeldes für 20—60 Sekunden voraus, die meisten Capillaren blieben allerdings dabei sichtbar. Bei 2 Aorteninsuffizienzen, auf die infolge der *Jürgen*schen Beobachtung besonders geachtet wurde, fand ebenfalls eine 20—30 Sekunden lang dauernde Abblassung, aber dann eine deutliche Hyperämisierung statt.

Dieses Verhalten der älteren Leute — alle Patienten hatten einen normalen, ihrem Alter entsprechenden Blutdruck — zeigt eine gewisse Annäherung an das Bild des Hypertonikers. Der Reiz der kurzen, 1 Minute dauernden Absperrung des arteriellen Zuflusses der dann im Sinne des *Bier*schen Bluthungers der Gewebe, vielleicht infolge einer geringfügigen Ansammlung saurer Stoffwechselprodukte beim normalen Menschen von jugendlichem oder mittlerem Lebensalter zu einer kräftigen Hyperämie führt, erzeugt bei älteren Leuten mit ihrer im ganzen herabgesetzten Reizsamkeit nur eine geringfügige Gefäßerweiterung, der bei einigen sogar für Sekunden eine kurze Capillarveränderung bei Öffnen der Manschette voranzugehen pflegt. Der gleiche Reiz führt beim Hypertoniker in der ganz überwiegenden Mehrzahl zu einer völlig umgekehrten Reaktion, zu dem plötzlichen Einsetzen einer hochgradigen Entleerung der Kapillaren, die erst ganz langsam nach und nach wieder die frühere Füllung erhalten, jegliche deutliche Hyperämie bleibt aus. *Diese inverse Reaktion des Hypertonikers auf kurze Anämisierung zeigt als Wesentlichstes, daß bei ihm die Erweiterungsfähigkeit der kleineren und kleinsten Gefäße auf das schwerste gestört ist und daß dieser Reiz sogar im Gegensatz sum Physiologischen zu einer noch größeren Veränderung führt und diese dann sehr lange Zeit krampfhaft beibehalten wird.*

Der dauernde Kontraktionszustand der kleinen und kleinsten Arterien des Hypertonikers, am Augenhintergrund ja direkt erkennbar oft besser wie hier im Kapillarmikroskop, muß die Ursache für dieses abnorme Phänomen abgeben. Das Hineinschießen der bei guter Herzkraft dann unter erhöhtem Druck stehenden Blutwelle nach Eröffnung der Arterienkompression stellt für diese Gefäße den Reiz für eine noch stärkere Kontraktion dar, die ganz flüchtige geringe, bei einigen der Abblassung vorausgehende Hyperämie ist Zeichen, daß die Arteriolen sich während der Kompressionszeit nicht schon völlig zusammengezogen haben, es kommt zu einer maximalen Kontraktion der Arteriolen und Kapillaren, die oft nach gänzlicher Entleerung erst nach und nach wieder in stark herabgesetztem Maße eine Passage der kleinsten Gefäße gestattet. In gleicher Richtung konnte *Jürgensen* feststellen, wie diese Füllung der Capillaren aus gleichem Grunde des Arteriolenverschlusses, ganz im Gegensatz zu anderen Kranken etwas unterhalb des palpatorisch oder akustisch festgestellten Maximalblutdruckes stattfindet. Diese Kontraktion der Gefäße in die Capillaren allein oder

wesentlich in sie zu verlegen, wäre bei den hohen in Betracht kommenden Blutdruckwerten und der schwachen Ausbildung der *Mayer-Rouget*schen kontraktilen Zellen zu gewagt. Die Abbildungen des genauer angeführten Falles zeigen ja gerade auch, wie die beiden Capillaren nur im arteriellen Schenkel verschwinden, das spricht auch gegen solche Annahme. Diese daher im wesentlichen in den Arteriolen liegenden Sperre wird durch einen in 10—20—25 Minuten nur ganz allmählich nachgebenden Kontraktionszustand beibehalten, trotzdem gerade die im Capillargebiet dauernd vorhandene leichte Anämisierung einen starken Dilatationsreiz darstellen müßte.

Bei normalen alten Leuten kommt die Dilatation ja auch weniger sofort im Anfang, manchmal nachdem erst eine geringe Abblassung zu überwinden war, zustande. Hier liegt meines Ermessens ein sehr wesentliches Moment für das Verständnis der Vorgänge: Wir kennen durch die schönen Untersuchungen *Strasburgers* die Änderung der Elastizität der Aorta im Alter. Sie stellt, wenn wir sie als den Prototyp herabgesetzter Dehnungsfähigkeit der Arterien ganz allgemein auffassen wollen, für das Zustandekommen der physiologischen Blutdruckerhöhung im Alter durch eine Erhöhung des peripheren Widerstandes wohl ein sehr wesentliches Moment dar. *Diese herabgesetzte Dehnungsfähigkeit* ist wohl auch mit Ursache der manchmal erst nach einiger Zeit und im allgemeinen viel schwächer eintretenden Reflexhyperämie *im Alter*. Aber über diese Alterserscheinung geht das Verhalten der *Hypertonikerarteriolen* weit hinaus. Zu dem Ausbleiben der Dehnung kommt erstens hinzu eine *starke Kontraktion*, die nur als ganz flüchtiger Vorgang bei der Aorteninsuffizienz vorkommen kann, außerdem aber erhält sich diese hochgradige Kontraktion *lange Zeit*. Wir haben bei ihr also, anstatt der physiologischen Dehnung erstens eine *erhöhte Kontraktionsbereitschaft* und zweitens einen *Bremsmechanismus*, der diese bereits stark erhöhte Kontraktion wieder sehr lange Zeit aufrecht erhält.

Beide Vorgänge sind zu betrachten in Verbindung mit den Arbeiten der Physiologie über das Tonusproblem der Muskulatur von *A. Fick*, *Weiss*, *Grützner*, *Noyon* und *Üxküll*, *Bethe*, *Parnass* u. a. So wie dort etwa in den Untersuchungen *Noyons* und *Üxkülls* die Pilgermuschel *Pecten* imstande ist, durch einen aus 2 Muskelarten gebildeten Schließmuskel, der besteht aus einer glashellen, schnell sich zusammenziehenden Schicht ohne Widerstandsfähigkeit gegen Zug, und einer weißen, langsam sich zusammenziehenden, aber starke Druckbelastung aushaltenden Muskelschicht, sich schnell, je nach Bedarf, mehr oder minder weit zu schließen und diesen Zustand über beliebig lange Zeit trotz des zur Öffnung trachtenden Gegenzuges des Schloßbandes zu erhalten, ohne gesteigerte Stoffwechselbeanspruchung (*Bethe*, *Parnass*), so sind auch hier in gleicher Weise die glatten, allerdings grob anatomisch für

ihre Funktion nicht geschiedenen Gefäßmuskeln zu doppelter Funktion imstande: einer gesteigerten schnellen Kontraktion „durch ihren Verkürzungsapparat" auf den mechanischen Reiz der Gefäßfüllung hin und zu einem Aufrechterhalten dieser Gefäßverengerung für längere Zeit „durch einen Sperrapparat", der in „gleitender Bremsung" wie der Seeigelstachel *Üxkülls* erst wieder allmählich Bewegung der Gefäßwand gestattet.

Es baut sich demnach das ganze pathologische Phänomen der inversen Abschnürungsreaktion auf einer völlig anderen Dauereinstellung der Gefäß-, vor allem der Arteriolenmuskulatur auf, nur grobe chemische Reize, oder physikalisch chemische Änderungen, wie etwa Nitroglycerin oder das Fieber sind dazu imstande, beim Dauerhypertoniker, der oft auch während der Nacht (*Katsch-Pansdorf*) seinen Hochdruck wahrt, diesen Verkürzungszustand der Gefäßwand zur Dehnung zu bringen. *Er ist gleich einer dauernd erhaltenen, fast maximalen gleichbleibenden Sperrung, für die der Vergleich des Sperrhakens oder Sperrrades von Grützner den Zustand am treffendsten zeichnet.* Auf Erregung: Verkürzung oder Dehnung ist der eine Ausdruck der Tätigkeit des Gefäßwandmuskels, der kinetischen (*Pal*), sie sehen wir in ihre Form der starken Verengerung eintreten bei der plötzlichen Füllung der kleinsten Arterien des Hypertonikers nach Gefäßabschnürung, vielleicht ausgelöst bei dieser plötzlichen Füllung unter hohem Druck durch einen Dehnungsreiz im Sinne von *Bayliss* und der *Hess*schen Eigenreflexe des Zirkulationssystems. Auf Erregung: Sperrung der dadurch ausgelösten Längenzustandsveränderung ist der andere Ausdruck dieser Tätigkeit des Arteriolenmuskels. Er zeigt sich hier beim Abschnürungsreflex als langes Erhaltensein mit sehr langsamem Zurückgehen, wohl unter dem Einfluß nervöser Regelung als „gleitende Sperrung". Diese pathologische Sperrung des Hypertonikers bleibt meist dauernd auf einem gewissen Niveau, hier in dieser anderen Einstellung des Tonus liegt das wesentliche Problem der Entstehung der Krankheit Hypertonie. In welchem Maße diese beiden Arten der Bewegung mit nervöser Steuerung verknüpft sind, wie weit diese mitwirkend ist bei dem Sperradmechanismus der Dauerhypertonien, wie weit zentrale Vasomotorensteuerung, Eigenreflexe des Gefäßsystems, wie weit ein veränderter Zustand der glatten Muskelfasern selbst, bedingt durch chemische, physikalisch-chemische Zustandsänderung oder auch durch innersekretorische Beeinflussung entscheidend sind für diese pathologische Gefäßfunktion, das sind Fragen, deren Klärung noch in den ersten Anfängen steckt. Hier einige neue Gesichtspunkte beizubringen, soll im folgenden versucht werden.

Am Schluß sei noch ein kurzer Hinweis gestattet auf ein für die funktionelle Pathologie wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung: Zieht sich die Arterie und Arteriole des Hypertonikers leichter zusammen

neben anderen Reizen auch auf diesen der Dehnung beim Einschießen des Blutes nach der Anämisierung und folgt dieser hyperkinetischen Reaktion eine langdauernde tonische Sperre mit ganz allmählicher Dehnung, so ist dies für das Zustandekommen und Langerhaltenbleiben von Gefäßspasmen bei der Hypertonie, die sich in intermittierendem Hinken, Anginapectorisbeschwerden, „pseudourämischen" Insulten und *Raynaud*-artigen Attacken äußern, eine vieles klärende Beobachtung.

Literatur.

1. *von Bergmann*, Die Blutdruckkrankheit. Jahreskurse f. ärztl. Fortbild. 1924, Nr. 15. — 2. *Bethe*, Die Dauerverkürzung der Muskeln. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **142**, 291. 1911. — 3. *Bier*, Die Entstehung des Kollateralkreislaufes. 1. Der kollaterale Kreislauf. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **147**, 256. 1897. — 4. *Durig*, Der arterielle Hochdruck. Ref. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1923, S. 124. — 5. *Fahr*, Über chronische Nephritis und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1909. — 6. *Grützner*, Die glatten Muskeln. Ergebn. d. Physiol. **3**, 2. Abt. 1904. — 7. *Gull* und *Sutton*, Über die Pathologie der Brightschen Krankheit usw. Med. chirurg. transact. **55**. 1892. — 8. *Hess*, Die Regulierung des peripheren Kreislaufes. Ergebn. d. inn. Med. **23**. 1923. — 9. *Hülse* und *Strauss*, Zur Frage der Blutdrucksteigerung IV u. V. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **39**, 413 u. 426. 1924; Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1923. — 10. *Jores*, Über die Beziehungen der Schrumpfniere zur Herzhypertrophie vom pathologisch-anatomischen Standpunkt. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **94**. Über Arteriosklerose der kleinsten Organarterien und ihre Beziehung zur Nephritis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **178**. — 11. *Jonsohn*, Nierengefäßveränderungen bei der Brigthschen Krankheit. Med. chirurg. transact. 1867. — 12. *Jürgensen*, Mikrocapillarbeobachtungen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **132**, 204. 1920. — 13. *Katsch* und *Pansdorf*, Über die Schlafsenkung des Blutdrucks. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 50, S. 1715. — 11a. *Kauffmann, Friedrich*, Klinisch-experimentelle Unterssuchungen zum Krankheitsbild der arteriellen Hypertension. Zeitschr. f. exp. Med. **42**, *43*. 1924; Zeitschr. f. klin. Med. **100**. 1924. — 14. *Krehl*, Die krankhafte Erhöhung des arteriellen Druckes. Dtsch. med. Wochenschr. 1905. — 15. *v. Monakow*, Niere und Blutdrucksteigerung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **133**. — 16. *Munk, F.*, Über Arteriosklerose, Arteriosklerose und genuine Hypertonie. Ergebn. d. inn. Med. **22**, 1. 1922. — 17. *v. Müller, Friedr.*, Die Bedeutung des Blutdrucks für den praktischen Arzt. Münch. med. Wochenschr. 1923, Nr. 1. — 18. *Müller, Ottfried*, Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche. Stuttgart 1922. — 19. *Muenzer*, Zur Lehre von der vasculären Hypertonie. Wien. klin. Wochenschr. 1910, Nr. 38. — 20. *Noyon* und *Uexkuell*, Die Härte der Muskeln. Zeitschr. f. Biol. **56**, 139. 1911. — 21. *Pal*, Über das Tonusproblem der glatten Muskeln, der Hohlorgane und seine Bedeutung für die Therapie. Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 1059. Über Herzhypertrophien und Hypertonie. Wien. klin. Wochenschr. 1919, S. 437. — 22. *Parnass*, Energetik glatter Muskeln. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **134**. 1910. — 23. *Romberg*, Lehrbuch für Herzkrankheiten 1921. Diskussionsbemerkung Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1923. — 24. *Schmidt, R.*, Zur Kenntnis des essentiellen Hochdruckes und zur Kenntnis seines konstitutionellen Milieus. Med. Klinik 1916, Nr. 29 u. 30. — 25. *Strasburger*, Über die Elastizität der Aorta bei beginnender Arteriosklerose. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 50. — 26. *Vollhard* und *Pal*, Die Brightsche Nierenkrankheit. Berlin 1914. — *Vollhard*, Der arterielle Hochdruck. Ref. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1923, S. 134.

(Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. *G. v. Bergmann.*)

Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes.

II. Experimentelle Erzeugung von arteriellem Hochdruck durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen.

Von

Karl Westphal,

Privatdozent und Oberarzt der Klinik.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. März 1925.)

Am Beispiel der inversen Abschnürungsreaktion der Hypertonikerarteriolen, konnte besonders klar gezeigt werden, wie bei diesem pathologischen Zustand der Gefäßmuskulatur ein abnormer Sperrungsmechanismus derselben an den kleinsten Arterien wirksam sein muß Mit einem solchen von *Weiss* und *Üxküll* übernommenen Vergleich der Sperrung ist der Vorgang an und für sich wohl unserem Verständnis näher gebracht, aber nicht geklärt. Wo könnten die Ursachen dieser Erscheinung liegen? In der Reihe der wohl oft wechselnden Bedingungen, die zur Entstehung des arteriellen Hochdrucks führen, erscheinen mir in denjenigen Fällen, die wir nicht auf eine primäre Nierenerkrankung zurückführen können, die drei wesentlichsten: die vasomotorische Steuerung, die hormonale Steuerung und ein primär veränderter, in der Beschaffenheit der glatten Muskeln selbst liegender Zustand, der sie auf alle zur Kontraktion führenden Reize stärker zu reagieren und die dann eingetretene Kontraktion im Sinne der Sperrung länger beizubehalten veranlaßt. Beziehungen zum sog. *Schulze*schen Substanztonus, scheinen sich bei dieser letzten Bedingung zu ergeben. Wie wirksam die beiden ersten sein können, ist ja bekannt für die Vasomotorentätigkeit etwa durch die schöne Beobachtung *O. Müllers*, wo eine psychogene Hypertonie nach geeigneter psychotherapeutischer Beeinflussung völlig schwand, für die innersekretorische durch die seltene Form von Hypernephrom mit arteriellem Hochdruck, eine Adrenalinvermehrung im Blute ließ sich dabei allerdings nicht nachweisen (*Vollhard*). Aber isoliert eine dieser beiden Bedingungen als häufig einzig wirksame anzuschuldigen, entspräche kaum der Beobachtung der Klinik am Durchschnittshypertoniker. Auch eine Theorie, die nur in einer anderen Einstellung des Vasomotorenzentrums oder in einer vegetativen Neurose (*Kylin*) das Entscheidende der Ätiologie sehen will, steht im Wider-

spruch mit der allgemeinen klinischen Beobachtung, die in der Jugend und im mittleren Lebensalter häufiger Dysharmonien im vegetativen Nervensystem findet, nicht aber in dem Alter zwischen dem 5. und 8. Lebensjahrzehnt, wo die genuine Hypertonie aufzutreten pflegt.

Es erscheint daher angebracht und reizvoll, solchen Möglichkeiten der Untersuchung nachzugehen, die weder direkt abhängig von Vasomotorentätigkeit noch der innersekretorischen Einstellung den arteriellen Blutdruck zu beeinflussen imstande sind und die so an der glatten Muskulatur der Gefäße, an den in ihr selbst liegenden Vorgängen eine exaktere Beobachtung gestatten. *P. Schulz* trennt von dem neurogenen Tonus diese Eigenschaften der Muskelsubstanz, die er an dem atropinisierten Präparat zu erfassen hofft, als Substanztonus. Die einfachste Erklärung für diesen Begriff gibt *Grützner*, der ihn nach einer Untersuchung an der Magenwand auf die Verschiebung der Muskelzellen gegeneinander innerhalb der Muskelschicht bezieht. Es ist aber kaum wahrscheinlich, daß diese Verschiebung allein in der Lage ist, einen so komplizierten Vorgang zu erklären. Eher ist zu vermuten, so nimmt es auch *Schulz* an, daß hier Beziehungen zum Kontraktionsvorgang und zu physikalisch-chemischen Prozessen bestehen.

Experimentelle Feststellungen der pathologischen Anatomie über die Erzeugung von Blutdrucksteigerung durch abnorme Fütterung der Versuchstiere erschienen daher für das Problem einer überwiegend chemischen und physikalisch-chemischen Beeinflussung des Gefäßmuskels wichtig genug, um ihnen nachzugehen. Die erfolgreichen Versuche zur experimentellen Erzeugung von Arteriosklerose, zuerst in Angriff genommen von meinem verehrten Lehrer in der pathologischen Anatomie *Lubarsch* und seinem Schüler *Steinbiss* mittels Leber- und Nebennierenpulverfütterung am Kaninchen hatten bereits im Jahre 1912 bei einer Nachkontrolle derselben durch *van Leersum* gezeigt, daß sich durch solche abnorme Fütterung am gleichen Versuchstier sehr oft ein eklatanter, wochenlang nachweisbarer Blutdruckanstieg erzeugen ließ. *Van Leersum* maß an der in einen Hautschlauch transplantierten und dort eingeheilten Carotis mittels der *Recklinghausen*-Manschette und fand an der Wassersäule Blutdruckanstiege um ca. 30%, bei exakter Kontrolle durch mehrmalige tägliche Messung in bis zu 12 Wochen ausgedehnten Versuchsreihen. Auch sah er danach ein Absinken zur Norm bei Wiedereinführung normaler vegetabilischer Ernährung. *Fahr* fand um die gleiche Zeit, daß mittels Milch und Eigelbfütterung beim Kaninchen Blutdruckerhöhung von 80—90 auf 140 mm Hg festzustellen war, nachdem *Ignatowsky* durch Milch-Eidotter-Fütterung die Entstehung ähnlicher arteriosklerotischer Prozesse nachgewiesen hatte. *Fahrs* Technik war nach dem Vorgange *Vollhards* eine sehr einfache, es wurde die Blutdruckmanschette des gewöhnlichen *Recklinghausen*schen Apparates um den Bauch der Kaninchen gelegt und aufgeblasen, bis der Femoralispuls der Tiere verschwand.

Experimente, die durch Fütterung mit reinem Cholesterin in Öl die gleichen arteriosklerotischen Veränderungen erzeugen konnten (zuerst angestellt von *Anitschkow*, *Wacker* und *Huek*) wiesen bereits darauf hin, daß bei all diesen Fütterungsversuchen vor allem in der Cholesterinzufuhr ein sehr wesentliches Agens zu sehen sei, vielleicht das eigentlich Wirksame, denn der Japaner *Kon* konnte durch Fütterung mit cholesterinfreier Leber keine Arteriosklerose erzeugen, während ihm dies mit der gewöhnlichen *Steinbiß*schen Anordnung immer gelang. Wirkt nun auch reines Cholesterin auf den Blutdruck erhöhend ein? Die *Schmidtmann*schen

Untersuchungen aus dem *Lubarsch*schen Institut bejahen bereits diese interessante Frage. Nachdem dort durch Leberpulverfütterung Blutdruckanstiege von 90 mm bis auf 125 mm Hg an einer ganzen Reihe von Kaninchen in Übereinstimmung mit *Leersums* Ergebnissen festgestellt worden waren, gelang es auch durch Zufuhr von Cholesterin und Olivenöl diesem Autor, bei 2 Kaninchen wochenlang anhaltenden Hypertonus ansteigend von 90 mm Hg bis auf 125 bis 130 mm Hg zu erzielen.

Da in diesen wichtigen *Schmidtmann*schen Versuchen sich dem Kliniker zum erstenmal die Gelegenheit zu bieten schien, unter chemisch leichter kontrollierbaren Bedingungen das Problem der genuinen Blutdrucksteigerung im Experiment weiter anzugehen, so war als erste seine einfache Nachprüfung dieser interessanten Feststellung geboten. Die Methodik der Cholesterinfütterung und Blutdruckmessung wurde in gleicher Weise gewählt.

Zum Zwecke der im allgemeinen 2 mal wöchentlich vorgenommenen Messung wurde bei den auf einem Kaninchenoperationstisch mit den Beinen festgebundenen Tieren an dem Oberschenkel des einen Vorderlaufs eine verkleinerte Recklinghausensche Manschette angelegt, dann wurde das Bein durch kräftige Umwicklung mit einer Gummibinde bis zur Manschette blutleer gemacht und an diese bis zu einem starken Überdruck von 180—200 mm Hg aufgeblasen. Die Gummibinde wird dann entfernt, mit einem scharfen Skalpell ein kleines, linsen- bis bohnengroßes Loch in die Haut geschnitten und nun allmählich die Quecksilbersäulen durch geringe Schraubenöffnung zum Absinken gebracht. Der Moment, in dem in dem kleinen Hautschnitt aus den verschiedensten Gefäßchen die erste Blutung eintritt, wird notiert, er entspricht nach den Feststellungen von *van Ewyk* und *M. Schmidtmann* genau bei Vergleich mit der blutigen Methodik der Blutdruckmessung dem dabei ermittelten minimalen Blutdruck. Die Benutzung des Eintritts der Blutung ist exakter wie das schwieriger zu beobachtende Einschießen des Blutstromes in die kleinen Gefäße. Sehr wichtig erschien mir, stets mindestens 3 Blutdruckbestimmungen vorzunehmen, um so brauchbare Werte zu erhalten, die psychogen unbeeinflußt waren von einem augenblicklichen Erregungszustand der Tiere, und aus dem gleichen Grunde mit der Messung so lange zu warten, bis sich die angebundenen Tiere völlig beruhigt hatten. Bei den ersten Blutdruckmessungen an den nicht daran gewöhnten Tieren sah ich zweimal psychogen ausgelöst durch die Erregung über den ungewohnten Vorgang Blutdruckanstieg von 115—125 mm Hg an Stelle des Minimaldruckes von 80—90 mm Hg, so daß für exakte Durchführung der Untersuchung möglichst weitgehende Beseitigung dieser Fehlerquelle unbedingte Voraussetzung ist.

Die Fütterung fand mit aus Gallenstein gewonnenem Cholesterin statt, 1 g gelöst in 25 g besten Olivenöls, zweimal wöchentlich durch die Schlundsonde gegeben. Die Tiere wurden zu diesem Zweck, um unnötige Verletzungen zu vermeiden, in einen Kasten gesteckt, an dem eine ovale Öffnung am Deckel nach Art einer hölzernen Halskrause Platz

für das Herausragen des Kopfes ließ. Am Fischerschen Pathologischen Institut werden solche Kästen seit Jahren benutzt. Die Tiere wurden im übrigen mit Kohl, Brot, Heu, Kartoffeln und Hafer ernährt.

Die Nachprüfung wurde vorgenommen an 6 Kaninchen, von denen 2 bei den ersten Sondierungen infolge Eindringens von Öl in die Trachea starben. Von den verbleibenden 4 Tieren zeigten 2 eine deutliche Beeinflussung der Blutdruckkurve. Von der Norm, 80—90 mm Hg Minimaldruck, einem Wert, der sich auch bei einer ganzen Reihe anderer Kaninchen wiederfand, stieg bei diesen beiden Tieren der Blutdruck bald bedeutend an bis zu 126 und 127 mm Hg als höchstem Wert. Die einzelnen Messungen ergaben folgende Werte.

1. Schwarzgraues Kaninchen ♀. Gewicht 3,1 kg. 3—4 Jahre alt.

1923:
8. XII. Blutdruck 85 mm Hg
12. XII. „ 85 „
15. XII. „ 80 „ „ (Cholesterinfütterung beginnt)
19. XII. „ 105 „ „
22. XII. „ 80 „ „
29. XII. „ 112 „ „

1924:
2. I. „ 90 „ „
5. I. „ 110 „ „
8. I. „ 115 „ „
12. I. „ 120 „ „
16. I. „ 90 „ „ (Männchen dazugesetzt)
21. I. „ 80 „ „
26. I. „ 128 „ „
30. I. „ 125 „ „
2. II „ 120 „ „
9. II. „ 123„ „
13. II. „ 118 „ „
16. II. „ 115 „ „
16. II. Gestorben durch artefiziellen Pneumothorax bei Sondierung.

2. Gelbbraunes Kaninchen ♀. Gewicht 2,8 kg, ca. 4 Jahre alt.

2. I. Blutdruck 90 mm Hg (Cholesterinfütterung beginnt)
5. I. „ 100 „ „
8. I. „ 100 „ „
12. I. „ 116 „ „
16. I. „ 114 „ „
21. I. „ 98 „ „
26. I. „ 126 „ „
30. I. „ 118 „ „
30. I. „ 118 „ „
2. II. „ 100 „ „
6. II. „ 85 „ „ (Abmagerung, Mattigkeit des Tieres)
9. II. „ 110 „ „
13. II. „ 65 „ „
21. II. „ 105 „ „
24. II. Gestorben.

Kaninchen 1 stirbt am 16. II., also nach 2monatiger Fütterung infolge eines bei technisch ungeschickter Sondierung eingetretenen Trachealrisses mit großem linksseitigem Pneumothorax. Bei der Autopsie fanden sich an dem recht fettreichen Tier noch keine makroskopisch erkennbaren Veränderungen der Aorta und der anderen großen Gefäße. Die Nebennieren waren hellgelb, nicht deutlich vergrößert, das Herz groß und kräftig, besonders in der Wand des linken Ventrikels, diese war 5 mm dick, im Septum 6 mm, die Wand des rechten Herzens 1,5 mm. Das Herz wog nach Abpräparierung der Gefäße und Entfernung der Blutgerinnsel 9 g. Bei der mikroskopischen Untersuchung fanden sich keine Veränderungen an den Gefäßen, auch nicht an Milz und Nieren oder deren Arteriolen. Cholesterin war bei der mikroskopischen Untersuchung in Nebennieren und Ovar sowohl als doppelt lichtbrechende Substanz wie nach der Kawamura-Färbemethodik in reichlicher Menge vorhanden (Dr. *Baer*, Pathologisches Institut). Der Cholesteringehalt des Herzmuskels betrug nach einer später genauer zu beschreibenden modifizierten *Authenriet-Funk*schen Methode 0,19%. Der Cholesteringehalt des Gesamtblutes stieg bei dem Tier: am 8. XII. 0,104%, am 16. I. 0,14%, am 18. II. 0,19%, also zur Zeit der Cholesterinfütterung des Blutdruckanstiegs deutlich an.

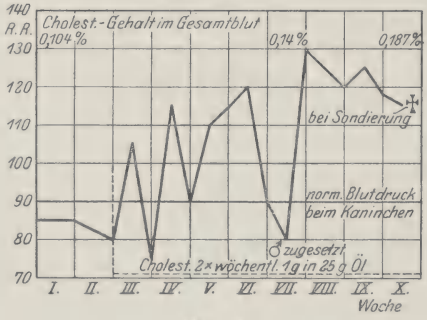


Abb. 1.
Blutdruckkurve des Kaninchen 1.

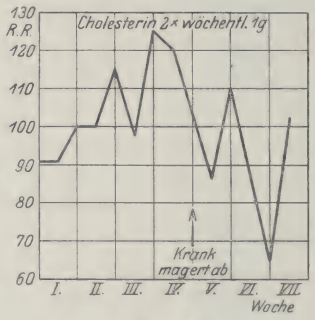


Abb. 2.
Blutdruckkurve des Kaninchen 2.

Kaninchen 2 magerte sichtlich vom Beginn der 5. Fütterungswoche ab, saß krank und elend mit struppigem Fell in seinem Stall. Nach dem spontan am 27. II. erfolgten Tod fand sich ein großes Empyem des Uterus als Ursache der Erkrankung, Aorta und großes Gefäße in der Intima glattspiegelnd unverändert. Das Herz erschien groß, straff und fest, besonders in der Wand des linken Ventrikels, diese war 5,5 mm dick, am Septum 6,5 mm, rechts 1,5 mm. Das Gewicht betrug 10,1 g. Der Cholesteringehalt des Herzens 0,19%, die mikroskopische Untersuchung von Nieren und Milz zeigten keine Veränderung an den Gefäßen oder sonst. In Nebennieren und Ovar fanden sich ebenfalls doppeltbrechende Substanzen und nach Kawamura-Färbung reichlich Cholesterin (Dr. *Baer*).

Die beiden anderen Versuchstiere waren jünger, beide $^1/_2$ bis $^3/_4$ Jahre alt bei Beginn des Versuches. Bei dem 1., einem kleinen grauen Kaninchen von 1,98 kg Gewicht wurde die gleiche Versuchsanordnung durchgeführt in der Zeit vom 2. XII. 1923 bis 6. II. 1924. Ein deutlicher Blutdruckanstieg konnte nie konstatiert werden, in der 2. Hälfte des Januar trat eine deutliche Senkung des Blutdruckes ein auf 65 und 55 mm Hg, gleichzeitig machte es einen schwerkranken Eindruck, am 9. II. starb es an einem Empyem der linken Pleura, das infolge einer Sondierungsverletzung sich entwickelt hatte. Seine Organe boten nichts Besonders. Keine beginnende Arteriosklerose, das Herz war schlaff, von mittlerer Größe, Cholesterin war in Nebennieren und Ovar in Spuren nachweisbar.

Das letzte Tier ist ein $3^1/_4$jähriges männliches Kaninchen, schwarz, Gewicht 2,3 kg. Im Oktober und November 1923 durchgeführte Fütterungsversuche mit Cholesterin in Sesamöl gelöst und der Kleie beigemengt, 3 mal wöchentlich 1 g, riefen bei ihm ebensowenig wie bei den 2 anderen Tieren eine Änderung des Blutdruckes hervor. Nach der Sonderfütterung vom 1. XII. bis 22. III. in einer Reihe durchgeführt, fanden sich dauernd mäßige Erhebungen des Blutdruckes, wenn auch nicht so eklatant wie in den beiden ersten Fällen. Am 8. I. und 21. I. tritt eine deutliche Senkung des Blutdruckes unter das Niveau der sonstigen Messung trotz gleichmäßig durchgeführter Cholesterinfütterung ein. In der gleichen Zeit war das Tier zusammen mit verschiedenen Weibchen eingesperrt, während es früher isoliert gewesen war. Infolge dieser Beobachtungen wurde das Tier am 28. III. teilweise kastriert, der rechte Hoden wurde ganz, der linke zur Hälfte entfernt, eine einziger erheblicherer Blutdruckanstieg auf 125 war 8 Tage später zu erkennen, er war aber nicht von Dauer. Zur Zeit lebt das Tier noch, ohne Cholesterinfütterung.

Die Zusammenfassung dieser 4 längere Zeit durchgeführten Fütterungsversuche mit Cholesterin ergibt also bei dreien dieser Tiere eine deutliche

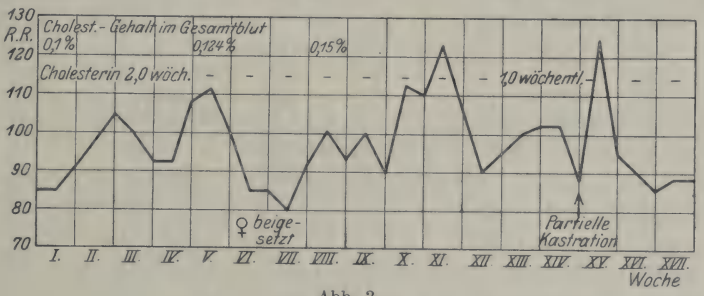


Abb. 3.
Blutdruckkurve des Kaninchen 4.

Beeinflussung der Blutdruckkurve im Sinne eines ausgesprochenen Anstieges. Die *Schmidtmann*sche Beobachtung ist also damit bestätigt, wenn auch eine ganz gleichmäßig sich entwickelnde und dauernd vorhandene Erhöhung nicht immer zu beobachten war. Schwankungen mit zeitweisem Absinken waren hier bei allen Fällen zu beobachten. Den Entstehungsbedingungen dieser Schwankungen mit Sicherheit nachzugehen ist bei einem so kleinen Material nicht möglich. Immerhin mag als sehr interessant noch einmal erwähnt werden, daß bei Fall 1 und Fall 4 einem Weibchen und einem Männchen gleichzeitig mit dem durch äußere Umstände bedingten Zusammensetzen dieser Tiere mit einem andersgeschlechtlichen und dann eintretenden Begattungsversuchen ein eklatantes in den Kurven sehr auffälliges Absinken des Blutdruckes zur Norm stattfindet. Wir wissen, daß ausgedehnte Beziehungen zwischen *Keimdrüsenfunktion* und Cholesteringehalt des Blutes bestehen, es wird später genauer darauf einzugehen sein. Sollten etwa auch hier enge Beziehungen zwischen einer gesteigerten innersekretorischen Keimdrüsenfunktion, Cholesteringehalt des Blutes und Blutdruckerhöhung

vorhanden sein?! Die Frage müßte an einem größeren Material unter exakten Bedingungen nachgeprüft werden. Zweitens fiel auf, daß bei Fall 2 und bei Fall 3 unter dem Einfluß der schweren Infektion, ausgehend von einem Uterusempyem und einem Pleuraempyem der Blutdruck sehr absank, die Klinik kennt die gleiche Erscheinung, besonders auch bei der genuinen Hypertonie (*Pal*), sie weiß ebenfalls, wie eine starke Hypocholesterinämie auf der Höhe der Einwirkung schwerer Infektion vorhanden ist. Die Cholesterinwerte zeigten bei dem 3. Tier keine wesentliche Erhöhung 0,1 nach 6wöchiger Fütterung gegenüber 0,08 im Gesamtblut beim Anfang des Versuches. Die Verhältnisse ähneln hier also denen des infektionskranken Menschen.

Drittens ist meines Erachtens sehr wesentlich die Beobachtung, daß bei den beiden jungen Tieren, dem $^1/_2$jährigen und dem $^3/_4$jährigen, der Blutdruckanstieg im Ganzen doch viel geringer war und einmal ganz fehlte im Gegensatz zu den beiden 3—4jährigen Weibchen, die schon als zu alt für das Fortpflanzungsgeschäft aus dem Stall ausgemustert waren. Der Vergleich mit der menschlichen Pathologie drängt sich wieder auf.

Der Cholesteringehalt wurde, um die Tiere durch Blutentnahme nicht zu sehr zu schwächen, am Gesamtblut bestimmt. Es fand sich die ja bei den Kaninchen unter gleicher Fütterung bekannte (*Weltmann* und *Biach*, *Wacker* und *Huek*, *Versé* u. a.) Vermehrung des Cholesterins im Fall 1 von 0,104 auf 0,19%, im Fall 4 von 0,1% auf 0,124% und 0,15% nach 4 und 8 Wochen, eine deutliche Lipämie, die ja bei Kaninchen im Anfang der Fütterung fehlt (*Versé*), wurde nicht beobachtet trotz der dauernd gleichzeitigen Zufuhr von Fett. Auch zur Ausbildung einer makroskopisch sichtbaren Arteriosklerose war die Versuchsdauer und die Menge des gegebenen Cholesterins zu gering.

Wenn demnach auch in den Nebenbeobachtungen nur kurze Hinweise gegeben werden können für eine ausgedehnte Nachprüfung des sich eröffnenden interessanten Fragekomplexes an einem großen Tiermaterial, bei der Alter, Geschlecht, Rasse, Beeinflussung durch innere Sekretion, Keimdrüsen u. s. f. genauer kontrolliert werden müßten, so bleibt doch als *Gesichertes die Tatsache, daß durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen und dann eintretende Cholesterinvermehrung im Blute eine deutliche Blutdruckerhöhung zu erzielen ist*[1]*, die im Wesentlichen unabhängig von abnormer Vasomotorensteuerung oder innerer Sekretion sich vollzieht und auf die Einwirkung dieser zugeführten Substanz auf den glatten Muskel zurückgeführt werden muß.* Daß auf dem Umwege über eine reichlichere, mit Cholesterin gespeicherte Nebenniere eine erhöhte

[1]) Nach Fertigstellung dieses Teils der Arbeit erschien die eingehende Arbeit *Schoenheimers* über die Cholesterinerkrankung der Kaninchen, der ebenfalls durch Cholesterinfütterung der Tiere Blutdruckerhöhung beobachten konnte.

Adrenalinproduktion stattfinden sollte, erscheint nach den *Schmidtmann-Brahm*schen Bestimmungen des Adrenalingehaltes von Nebennieren dieser Cholesterinkaninchen nicht wahrscheinlich, wenn auch irgendwelche Beziehungen zwischen einer stark verbreiterten cholesterinreichen Nebennierenrinde und ihrer Markfunktion a priori nicht abzulehnen sind. Die Einwirkung auf Arterienwand könnte in verschiedener Weise stattfinden durch direkte Erzeugung eines erhöhten Dauerkontraktionszustandes, einer „Sperrung", durch erhöhte Reizbarkeit des glatten Muskels für kontraktionserzeugende Substanzen im Blutserum oder auch durch beides. Diese Fragen bedürfen am geeigneten Präparat weiterer Untersuchungen.

Literatur.

Anitschkow, Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**, 379. — *van Ewyk* und *Schmidtmann*, Zur Methodik der Blutdruckmessung beim Kaninchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **236**, 420. — *Fahr*, Beiträge zur experimentellen Atherosklerose unter besonderer Berücksichtigung der Fragen nach dem Zusammenwirken zwischen Nebennierenveränderungen und Atherosklerose. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 1912, S. 234. — *Gruetzner*, Die glatten Muskeln. Ergebn. d. Physiol. **3**, 2. Abt. 1904. — *van Leersum*, Eine Methode zur Erleichterung der Blutdruckmessung bei Tieren. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **42**, 377. 1911. — *van Leersum*, Alimentäre Blutdruckerhöhung. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **11**, 408. 1912. — *van Leersum*, Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und parenchymatösen Organe der Kaninchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **198**, 248. 1909. — *Lewy*, Die Lehre vom Tonus und der Bewegung. Springer, Berlin 1923. — *Lubarsch*, Über alimentäre Schlagaderverkalkung. Münch. med. Wochenschr. **57**, 1977. 1910. — *Lubarsch*, Zur Pathogenese der Atherosklerose usw. Münch. med. Wochenschr. 1909, S. 1819. — *Mueller, O.*, Die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche. Stuttgart 1922. — *Kylin*, Über die essentielle Hypertonie als Teilsymptom einer funktionellen Krankheit. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 45, S. 2064. — *Schmidtmann*, Experimentelle Studien zur Pathogenese der Arteriosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**, H. 1 u. 2. 1922. — *Schoenheimer*, Über die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**, 1. 1924. — *Schultz, P.*, Die längsgestreifte (glatte) Muskulatur der Wirbeltiere. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1897. — *Steinbiss*, Über experimentelle elimentäre Atherosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **212**, 152. 1913. — *Verse*, Über die experimentelle Lipocholesterinämie. Beitr. z. pathol. u. z. allg. Pathol. **63**, 789. 1917. — *Wacker* und *Huek*, Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **74**. 1913. — *Weltmann* und *Biach*, Zur Frage der experimentellen Cholesteatose. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie **14**. 1913.

(Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. *G. v. Bergmann.*)

Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes.

III. Über den Einfluß des Cholesterins auf die Kontraktionsfähigkeit des isolierten Arterienstreifens.

Von

Karl Westphal,

Privatdozent und Oberarzt der Klinik,

und

Franz Herrmann,

Volontär der Klinik.

Mit 5 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. März 1925.)

Die Bestätigung der *Schmidtmann*schen Feststellung, daß Cholesterinfütterung beim Kaninchen zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung führt, beweist wegen des Fehlens jeglicher Zeichen von Nierenerkrankung, in den ersten Wochen der Fütterung auch von Arteriosklerose, daß auch hier rein funktionelle Vorgänge in der Gefäßwand die Ursache abgeben müssen. Daß später nach langer Fütterung neben den atheromatoseartigen Veränderungen an den großen Gefäßen auch der Arteriolosklerose gleichende in Milz und Leber hervortreten (*Versé*), spricht auch wieder nur für die Ähnlichkeit dieses Entwicklungsganges mit dem der genuinen Hypertonie beim Menschen. Da bei diesem beim primären arteriellen Hochdruck ebenso wie bei dem der sekundären Schrumpfniere alle Versuche eines Nachweises einer Adrenalinvermehrung oder des gehäuften Auftretens anderer direkt den Blutdruck erhöhender Substanzen mißlungen sind und eine solche direkte Beeinflussung der Gefäßwand durch das Cholesterin auch nicht ohne weiteres wahrscheinlich ist, so erschien der Versuch berechtigt, diesen Stoff auf die Eigenschaft eines Sensibilisators der Gefäßwandmuskulatur für andere, Kontraktion erzeugende Substanzen zu untersuchen.

Gottlieb äußert als erster über die Genese des Hypertonus diesen Gedanken: „daß nicht das Adrenalin des Blutes vermehrt ist, sondern daß die Angriffsorgane für den Stoff eine vermehrte Empfindlichkeit gewinnen.“ *Schlayer* nimmt später solche Möglichkeit auf mit dem Hinweis

auf das häufige Frühstadium der Hypertonien, mit der noch nicht dauernd erhöhten, aber auf jeden Reiz hin stark hinaufspringenden Blutdruckkurve, und schließlich versucht *Huelse* aus der *Vollhard*schen Klinik im gleichen Gedankengange den kurz nach der Durchführung dieser Versuche publizierten Beweis, daß bei der sekundären Schrumpfniere peptonartige Eiweißabbauprodukte die Ursache einer solchen gesteigerten Reizempfindlichkeit der Gefäße seien. Ausgangspunkt beider Versuchsreihen, der *Huelse*schen und der hier folgenden, sind Feststellungen *Storm van Leuwens* und seiner Mitarbeiter, von den stark pharmakologische Wirkungen sensibilisierender Eigenschaften verschiedener Stoffe: die Pilocarpinwirkung am überlebenden Darm wird danach gesteigert durch Serum, Cholesterin und Cerberon, sehr stark durch Pepton, während beim Lecithin die Wirkung sehr zweifelhaft war. Diese Versuche am überlebenden Katzendarm waren Veranlassung, sie in modifizierter Form für das Cholesterin und Adrenalin am überlebenden Gefäßstreifen zu verwenden.

Diese von *Mak. William* und *O. B. Meyer* eingeführte Methodik, bei der ein quer aufgeschnittener Arterienring aufbewahrt in einer physiologischen Lösung an einem Ende durch ein Gewicht beschwert, am anderen Ende in Verbindung mit einem Schreibhebel gebracht, alle seine Längsveränderungen auf ein Kymographion zu registrieren gestattet, bietet den großen Vorteil, daß hier nach Ausschaltung aller Verbindungen mit dem Zentralnervensystem und den großen Bahnen des autonomen Nervensystems das Studium eines von Einfluß beider weitgehend befreiten eigenen Tonus des Gefäßwandmuskels und seiner Schwankungen in weitgehendem Maße möglich ist. Durch Abpräparieren der lockeren Adventitiateile werden auch die dort befindlichen sympathischen Plexus zu einem beträchtlichen Teile entfernt. *Langley* hat ja auch bereits nachgewiesen, daß ein Gefäßtonus nach Ausschaltung der sympathischen Ganglien als peripherer tonischer Zentren durch Lähmung mit Nicotin erhalten bleibt. *Schmidt* konnte an den nervenfrei gefundenen Gefäßen der Placenta auch weitgehende Reaktionen der Muskulatur, eine geringe auf Adrenalin, eine starke auf Histamin, Barium-Chlorid, Blutserum, Sauerstoff u. a. nachweisen. Besonders durch den letzten Autor ist in einwandfreier Weise gezeigt, daß die Blutgefäße die Eigenschaften für die Aufrechterhaltung eines gewissen Tonus in sich bergen und daß die Beeinflussung derselben auch ohne Nervenvermittlung wenigstens zu einem Teile durch das sympathicotrop wirkenden Adrenalin möglich ist.

Geht man bei der Bereitung des Gefäßstreifenpräparates mit einer gewissen Schonung vor, benutzt man nach dem Vorgange von *Siccardi* und *Loredan* sowie *Rothlin* zur Dehnung frische Gefäßstreifen in O_2 gesättigter Ringerlösung bei 37—40°, und geht man bei der Dehnung vor-

sichtig allmählich steigend mit der Belastung von 2 auf 25 g vor, so folgt auf die Dehnung der im Tode sich kontrahierenden Arterienwand und die nachfolgende Kontraktionsphase eine langes endgültiges Stadium mit einer mittleren Tonuseinstellung des Streifens, die den Erfolg aller herantretenden wechselnden Einflüsse sehr klar konstatieren läßt. Die Untersuchungen von *O. B. Meyer*, von *Full* zum Teil in unserer Klinik, von *Günther*, *Loehning*, *Rothlin*, *Walter Schmitt* haben gezeigt, ein wie fein empfindliches Reagens dieser Gefäßstreifen ist, wie Sauerstoff, Adrenalin in Verdünnungen von 10—100 Millionen, Histamin, Hypophysenextrakt, Bariumsalze u. a. deutlich kontrahierend werden können, Kohlensäure lähmend auf den Tonus, ähnlich Atropin, und wie spontan rhythmische Tonusschwankungen vielleicht als phylogenetisches Erbstück an der Gefäßmuskulatur erhalten sich häufig beobachten lassen. Für die Durchführung der hier beabsichtigten Untersuchungen war es nach den Beobachtungen *Rothlins* sehr beachtenswert, daß kleine Adrenalingaben für die nächsten oft sensibilisierend wirken, es kamen daher für Vergleichsbeobachtungen mit Cholesterineinwirkung nicht die aufeinanderfolgenden am gleichen Präparat in Betracht, sondern nur die gleichzeitig nebeneinander stattfindenden, an zwei unter sonst ganz gleichen Bedingungen gehaltenen Streifen. Im einzelnen verhielt sich die *Versuchsanordnung* folgendermaßen:

Es wurden nach einigen Vorversuchen als geeignetste stets Arterienstreifen aus der oberen Carotis communis des Rindes genommen, und zwar wurden stets benachbarte Stücke von genau übereinstimmender Breite gewählt. Einspannung und allmähliche Belastung bis zu 25 g fand bei beiden gleichzeitig in derselben sauerstoffdurchperlten 37° warmen Thyrodelösung statt, meist sofort am Tage der Schlachtung, selten am nächstfolgenden an einem im Eisschrank in Sauerstoff gesättigter Ringerlösung aufbewahrten Präparat. Nach $1^1/_2$—2stündiger Dehnung wurden sie in 2 zylinderförmige Hohlgläser gebracht, die am Boden mit einem durch Klemme verschlossenen trichterförmigen Abfluß versehen waren, so daß leicht ohne Erschütterung des Präparates ein Flüssigkeitswechsel stattfinden konnte. Die mit Platindraht an beiden Enden durchstoßenen Streifen waren hier am Boden mit einem ca. 10 g schweren Glasgewicht belastet, oben lief durch Seidenfaden die Verbindung zu je 1 Schreiber, die von beiden Streifen gleichzeitig auf ein Kymographion den Kurvenverlauf zeichneten. Die beiden kleinen Gefäße wurden, je nach den gewählten Versuchsbedingungen verschieden gefüllt, meist das eine mit einer Cholesterin-Serum-Albumin-Thyrode-Lösung, das andere mit einer gleichkonzentrieten Serum-Albumin-Thyrodelösung. Die grob-disperse kolloidale Cholesterinlösung wurde nach dem Vorgange von *Porges* und *Neubauer*, *Brinkmanns* und *van Damms* hergestellt: 0,1 g Cholesterin wurde in ungefähr 10 ccm Aceton

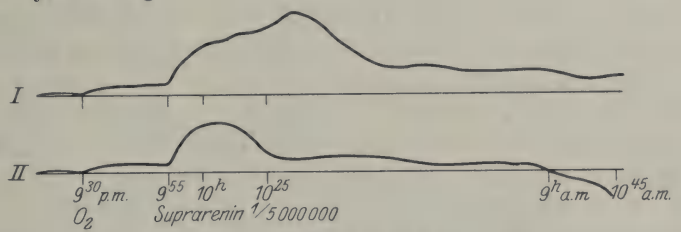
gelöst und diese Lösung mit einem Male zu einer Thyrodelösung gefügt, in der 0,5 proz. reines Serum-Albumin (*Merck*) gelöst war. Die so erhaltene Suspension wurde vom Aceton befreit, durch das Durchleiten von Luft bei einer Temperatur von ungefähr 37°. Wenn der Acetongeruch verschwunden war, wurde die Lösung zum ursprünglichen Volumen 100 ccm mit dem destillierten Wasser aufgefüllt, so daß ein 0,1 proz. Gehalt an Cholesterin vorhanden war. Ein solcher Gehalt entspricht durchaus physiologischen Verhältnissen, er ist niedriger wie der normale Gehalt an Gesamtcholesterin des menschlichen Blutserums von 0,12—0,18 g %. Die Kontrollflüssigkeit enthielt die gleiche Menge Serum-Albumin-Thyrodelösung.

Beide Lösungen wurden auf 38° Temperatur erwärmt, in die Gläser gefüllt und dort dauernd durchströmt von Sauerstoff in gleicher Glasbläschenmenge aus gleichweitem Rohr in der Zeiteinheit. Sie befanden sich in einem größeren Gefäß als Warmbad, das dauernd auf 37—38° Temperatur gehalten wurde, und in dessen Blechdeckel sie eingehängt werden konnten. Der Zusatz von Suprarenin erfolgte mit einer Pipette gleichzeitig und in gleicher Tiefe bei beiden Zylindern. Die Gleichartigkeit der Versuchsbedingungen war also soweit wie irgend möglich gewährleistet. Die Versuche wurden durchgeführt von September 1922 bis Mai 1923.

Aus einer größeren Reihe von Versuchen sei als besonders typisch zuerst diese Kurve angeführt:

1. Protokoll vom 22. III. 1923.

7 Uhr 30 Min. 2 Streifen von gleichen Maßen aus dem oberen Ende der Carotis eines $3^1/_2$jährigen Rindes werden mit je 25 g allmählich belastet in einer O_2-durchspülten Thyrodelösung.



Kurve 1.
Höhe 3 : 10 mm Länge 3 : 10 mm der Originalkurve.
Streifen I in Cholesterin 11,5 mm lang, 6 mm breit,
Streifen II in Cholesterin 16 mm lang, 5 mm breit.
Rinder-Carotisstreifen in 0,5 % Serum-Albumin-Thyrodelösung, I + 0,1 % Cholesterin.

9 Uhr 10 Min. Unterbrechung der O_2-Zufuhr.

9 Uhr 30 Min. Einspannung an die Schreibhebel I in der Cholesterin-Serum-Albumin-Thyrodelösung, II in die Kontroll-Serum-Albumin-Thyrodelösung. O_2-Zuleitung ca. 30 Perlen aus gleichweiten Glaskanülen, danach deutliche Kontraktion beider Streifen bei I bereits beträchtlich stärker als II, auf der Originalkurve beträgt 9 Uhr 55 Min. der Abstand von der Abszisse bei I 11 mm, bei II 3 mm.

9 Uhr 55 Min. Zusatz von Suprarenin, so daß Lösung 1 : 5 Millionen entsteht, in beiden Gläsern. Darauf lebhafte Kontraktion bei I und II, der 1. Anstieg der Kurve ist bei II ein wenig stärker wie bei I, nach 5 Min. sind beide ungefähr gleich hoch über der Abszisse, I 36 mm, II 32 mm. Das Kymographion wird auf langsamen Gang gestellt.

10 Uhr 15 Min. beginnt II bereits deutlich zu erschlaffen, während I stärker ansteigt um nach 10 Uhr 30 Min., wo II bereits wieder ganz stark abgesunken ist auf 14 mm Abszissenabstand, 50 mm zu erreichen. Dann wird das Kymographion auf langsamsten Gang eingestellt.

10 Uhr 45 Min. vormittags des 23. III. I hat sich während der Nacht noch relativ wenig gedehnt, II ist dagegen am nächsten Morgen sogar um 12 mm unter die Abszisse abgesunken. Der Versuch wird beendigt, nach Abnahme der Streifen zeigt sich ihre Länge entsprechend verschieden, I ist 11,5 mm lang, 6 mm breit, II 16 mm lang, 5 mm breit, also auch hier findet sich der deutliche Ausdruck der verstärkten Dauerkontraktion von I.

In gleicher Versuchsanordnung wurde eine ganze Reihe von Experimenten angestellt. Sie deckten sich in ihrem Ergebnis im wesentlichen mit diesem Versuch. Bei der Anwesenheit von Cholesterin tritt eine bedeutend stärkere Kontraktion auf den Suprareninreiz ein und meist auch auf plötzlich einsetzende Sauerstoffzufuhr hin. Die Cholesterinkontraktion zeichnet sich aber nicht bloß durch eine intensivere Stärke, sondern vor allem durch eine längere Dauerwirkung aus. Nach 12 Stunden ist der entsprechende Streifen im allgemeinen noch über seinen Ausgangspunkt hinaus kontrahiert, während der nicht im Cholesterin befindliche Streifen im Anfang auf Suprareninzusatz wohl oft etwas schneller ansteigt und den Kulminationspunkt seiner Kurve viel früher erreicht, um dann aber bedeutend früher und viel stärker wie der andere Streifen sich wieder zu dehnen. Die Dehnung ist oft so stark, daß die Kurve unter die Abszisse absinkt. Daß die Streifen im Cholesterin nach 12—14stündigem Aufenthalt noch lebend sind, bewies bei zweimaliger Prüfung eine dann noch eintretende allerdings ganz geringe Kontraktion auf Suprareninzusatz.

Die eigenartige Beobachtung, daß auf den Suprareninzusatz die Kontraktion in cholesterinfreier Flüssigkeit flinker stattfindet, zeigt sehr charakteristisch die Kurve vom 28.—29. III. auch hier ist die Kontraktion vom I sowohl auch von II auf Suprarenin wieder bedeutend stärker, die stärkere Erschlaffung von II fehlt allerdings.

2. Protokoll vom 28. bis 29. III. Kurve Nr. II.

Carotis eines $3^1/_2$jährigen Rindes. 1 Stunde Belastung wie gewöhnlich, 7 Uhr 40 Min. bis 8 Uhr 30 Min. p. m. ohne Sauerstoff.

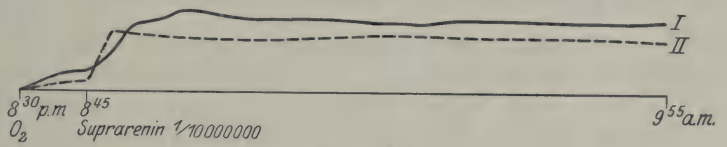
8 Uhr 30 Min. Einspannung an die Schreibhebel, O_2-Zufuhr, Kontraktion von I > II.

8 Uhr 45 Min. Spurarenin hydrochlor. 1 : 10 Millionen, Kontraktion von II steiler einsetzend, aber weniger stark wie von I.

29. III. 9 Uhr 45 Min. a. m. Abbruch des Versuches, weder Streifen I noch II haben sich ausgedehnt. Die O_2-Zufuhr war dauernd sehr stark. Maße von Streifen I: 20 mm lang, 7,5 mm breit; Maße von II: 23 mm lang, 7 mm breit.

Ein solcher im Anfang schneller eintretender Anstieg war in der Serum-Albumin-Tyrodelösung bei einer ganzen Reihe von Kurven zu beobachten, meist verbunden mit dem ebenfalls früher eintretenden Absinken, vergleichbar einer schnelleren Ermüdung.

Wie sehr die starke Intensität der Kontraktionsleistung in jeder Beziehung in Verkürzung und Spannung des Gefäßmuskels durch den Cho-



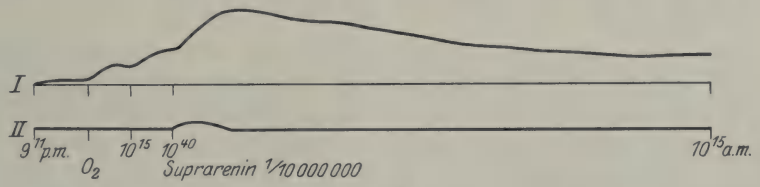
Kurve 2.
Höhe 3 : 10 mm Länge 3 : 10 mm der Originalkurve.
Streifen I in Cholesterin 20 mm lang, 7,5 mm breit.
Streifen II ohne Cholesterin 23 mm lang, 7,0 mm breit.
I ——— II - - - - I + II 7 Uhr 40 Min. bis 8 Uhr 30 Min. oder O_2, sodann gleichmäßiger und intensiver O_2-Zusatz.

lesterinzusatz gesteigert werden kann, zeigt der folgende Versuch, bei dem eine Belastung des Schreibhebels mit einem Gewicht stattfand. Am Cholesterinstreifen I bleibt dabei der viel stärkere Kurvenanstieg.

3. Protokoll Nr. 9, 20. bis 21. II. 1923.

Carotisstreifen von $3^1/_2$jährigem Rind. Einspannung und Belastung mit 25 g wie gewöhnlich.

9 Uhr 12 Min. p. m. Fixierung an die Schreibhebel. Schreiber I stößt infolge der dann einsetzenden überaus starken Entlastungsverkürzung des Präparates an die Achse. Daher wird eine Belastung des Hebels nötig und zwar sinkt der Schreiber erst bei einer Belastung mit 5 g in 1,5 cm Entfernung von der Achse



Kurve 3.
Höhe 5 : 10 mm Länge 3 : 10 mm der Originalkurve.
Streifen I in Cholesterin 17,5 mm lang, 10 mm breit.
Streifen II in Cholesterin 22,5 mm lang, 9 mm breit.
Rinder-Carotisstreifen in 0,5 % Serum-Albumin-Tyrodelösung, I + 0,1 % Cholesterin. Beide Schreibhebel sind in gleichem Abstand mit je 5 g belastet.

des Schreibhebels. Streifen II wird bei gleicher Belastung trotz vor dem gleicher Einspannung sofort so gedehnt, daß der Schreiber bis zum Rande des Becherglases absinkt.

10 Uhr 40 Min. bis jetzt, also $1^1/_2$ Stunden lang findet bei Streifen II gar keine Kontraktion auf die O_2-Zufuhr statt, während I allmählich auf 22 mm Höhe ansteigt.

10 Uhr 40 Min. Suprareninzusatz, so daß eine Lösung 1 : 10 Millionen entsteht. Darauf bei II ganz minimale Kontraktion auf 1—2 mm Höhe, bei I dagegen deutlich eine größere auf 31 mm Höhe.

Am 21. 10 Uhr a. m. I bleibt während der ganzen Nacht allmählich absinkend noch deutlich kontrahiert, hat jetzt noch 10 mm Höhe über der Abscisse. Beim Abbruch des Versuches ist Streifen I 17,5 mm lang, 10 mm breit, II 22,5 mm lang, 9 mm breit.

Eine in gleicher Weise angelegte Kontrolle mit geringerer 2 g-Belastung zeigte auch wieder den bedeutend größeren Anstieg bei I mit 53 mm auf Suprarenin und den geringeren, allerdings hier vorhandenen, von 35 mm bei II. Die Kontraktion von II wurde durch dieses Gewicht also hier nicht verhindert.

Wurde die O_2-Zufuhr zum Präparat, die ja oft einen so deutlich differenten Kontraktionsreiz für die Streifen darstellte, modifiziert in der Form, daß vorher eine längere O_2-Entziehung stattfand, so konnte am Kurvenverlauf eine sehr interessante Veränderung eintreten.

Die andersartige Empfindlichkeit des Kontrollstreifens gegen den Suprareninzusatz im Sinne des flinkeren Einsetzens dieser Kontraktion wurde schon betont. Auch bei O_2-Zufuhr nach vorausgegangener längerer Entziehung desselben traten ähnliche Erscheinungen auf. Während im allgemeinen, in 15 Fällen 10 mal, also bei $^2/_3$ der Versuche die oben beschriebene Verstärkung der O_2-Kontraktion im Cholesterin deutlich sich zeigte und nur zweimal die Kontraktion der Kontrolle eine etwas ausgiebigere war bei O_2-Zufuhr, trat zweimal nach längerer Unterbrechung derselben eine eigenartige Steigerung der Empfindlichkeit des Kontrollstreifens für die wiederkehrende Sauerstoffzufuhr auf. Nach einer Unterbrechung der O_2-Zufuhr von 80 Min. Dauer und dann recht energischer Zufuhr von ca. 5 Sauerstoffperlen in der Sekunde, erfolgte sofort das eine Mal eine ganz steile Kontraktion von I und II, von II aber über das 5fache stärker und außerdem viel rascher wie bei I, ebenso schnell erfolgte dann eine Wiedererschlaffung von II bis zur halben Ausgangslänge, während I kontrahiert bleibt. Auf Suprareninzusatz (1 : 10 Millionen) prompt starke Reaktion von I, bei II fehlt sie, I bleibt dann sehr lange kontrahiert, während II allmählich weiter abfällt. Nach 14 Stunden ist I kürzer als II.

Diese eigenartige inverse O_2-Reaktion nach vorhergehender längerer Entziehung derselben muß in Zusammenhang gebracht werden mit dem starken Sauerstoffbedürfnis der Gefäßstreifen, die längere Entziehung scheint das in Cholesterin befindliche Präparat weniger stark zu alterieren, denn seine Reaktion auf O_2-Zufuhr bleibt eine normale, und auf Suprarenin ist sie gut erhalten, während sie in dem anderen Gefäßstreifen auf O_2-Zufuhr dann aufs stärkste gesteigert ist und auf Suprarenin hier keine Reaktion mehr eintritt.

Wichtiger wie diese Nebenbeobachtung ist für die Wirksamkeit des Cholesterins die Feststellung, daß in gleicher Weise wie dies *Storm von Leuwen* und *van den Broeke* für den Darm zeigen konnten auch hier der vorherige längere Aufenthalt in der cholesterinhaltigen Lösung ebenfalls nach dem Wechsel der Lösung nach Ablassung der cholesterinhaltigen die stärkere Reaktion auf Kontraktionsreize erhalten blieb.

4. Kurve Nr. 5, Protokoll vom 4. bis 5. IV. 1923.

4 Uhr 30 Min. bis 5 Uhr 30 Min. p. m. Belastung von I und II mit je 30 g unter O_2-Zulassung.

5 Uhr 30 Min. Einspannung an die Schreibhebel, Unterbrechung der O_2-Zufuhr.

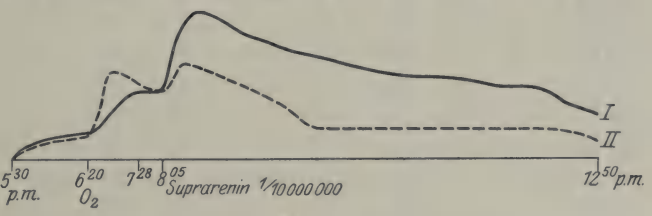
6 Uhr 20 Min. Wiederzuleitung von O_2, Kontraktion von II stärker und schneller wie I, nach 50 Min. Abscissenabstand von II 28 mm, von I 21 mm.

7 Uhr 28 Min. Ablassen der Flüssigkeit aus Behälter I und II. Nachfüllen von je 50 ccm Serum-Albumin-Tyrodelösung.

8 Uhr 5 Min. Suprareninzusatz 1 : 10 Millionen. Kontraktion von I danach doppelt so stark wie von II, I Abscissenabstand 52 mm, II 34 mm, Kurve II sinkt bald wieder ab.

5. IV. 12 Uhr 50 Min. p. m. Kurve I sinkt in 16 Stunden bedeutend weniger ab wie II, I hat jetzt 18 mm Höhe, II 3 mm Höhe. Die Länge von I 19 mm, Länge von II 21 mm.

Fassen wir das Gesamtmaterial dieser Untersuchungsreihe zusammen, die sich auf technisch einwandfreie 16 Doppelkurven stützt, so wäre als Endresultat folgendes mitzuteilen: Die typische stärker gesteigerte Kontraktion der Cholesterinstreifen sowohl auf Sauerstoff wie



Kurve 4.
Erneuerung beider Lösungen durch 0,5% Serum-Albumin-Tyrodelösung.
Höhe 6 : 10 mm Länge 3 : 10 mm der Originalkurve.
Streifen I zuerst in Cholesterin 19 mm lang, 9 mm breit.
Streifen II zuerst in Cholesterin 21 mm lang, 7 mm breit.
I ——— II – – – – Wechsel der Lösungen und Wegnahme der Cholesterinsusplusin nach kurzer Einweichung von 5 Uhr 30 Min. bis 7 Uhr 28 Min., später Suprareninwirkung.

auf Suprarenin war 8 mal vorhanden, 2 mal war die O_2-Kontraktion bereits bedeutend stärker am Cholesterinstreifen, die Suprareninkontraktion dann etwas schwächer als bei II, der Gesamteffekt der Verkürzung war aber, sowohl was den Gesamtanstieg der Kurve wie die nachbleibende Verkürzung anbetrifft, beim Cholesterinstreifen bedeutend stärker. 2 mal war das Umgekehrte feststellbar, nur verstärkte Suprareninkontraktion, aber nicht so starke O_2-Zusammenziehung beim Cholesterinstreifen. *Es ergaben also im ganzen* 12 von 16 *Versuchen das Bild stärkerer Reizantwort auf Kontraktionserregung bei Cholesterinzusatz.*

2 Fälle zeigten die gleiche Kontraktion in beiden Lösungen, eine ausgesprochen schwächere wurde niemals beobachtet beim Cholesterinzusatz, nur 2 mal war entsprechend dem oben geschilderten Beispiel der abnorm gesteigerten Sauerstoffreaktion nach langer O_2-Entziehung an dem in der Serum-Albumin-Lösung befindlichen Streifen das ganze Kurvenbild verändert, hier aber lagen dann andere, nicht mit den übrigen Kurven direkt vergleichbare Verhältnisse vor.

Einen guten Ausdruck findet der stärkere Kontraktionsreflex aller Reize in der Cholesterinlösung an einer Reihe von Massen der Arterienstreifen. I bezeichnet auch hier den in Cholesterin, II den in der Kontrollflüssigkeit aufgehängten. Die Maße wurden zum Teil erst später nach der Fixierung in 4 proz. Formalin gewonnen.

Länge und Breite der Arterienstreifen nach Aufenthalt und Versuchen in cholesterinhaltiger Lösung, I, und in Kontrollösung, II.

Datum	I		II	
	Länge in mm	Breite in mm	Länge in mm	Breite in mm
20. II.	17,5	10	22,5	9
26. III.	15	11	17	11
16. I.	26	14	26	14
19. XI.	22	?	27	?
20. III.	21	13	22	13
20. III.	21	12	29	10,5
3. IV.	16,5	10	20	9,5
21. III.	22	8	25	7
4. V.	20	7	22,5	6
17. I.	18	7	22,5	5
4. IV.	19	7	21	7
28. III.	20	7,5	23	7
27. III.	22	9	23,5	8
22. III.	11,5	6	16	5
19. XI.	18	10,5	23	9
	289,5	132	340	121
im Durchschnitt	19,3	9,4	22,66	8,65

Neben der ausgesprochenen Dauerverkürzung, die viele Streifen im Cholesterin erfahren haben, die über 12 Stunden anhielt, wie fixiert durch einen inneren Sperrmechanismus, ist in der überwiegenden Mehrzahl der Streifen neben der Verkürzung der Streifen I auch ihre *Verbreiterung* um 0,1—1,5 mm interessiert. Übertragen auf die lebenden Gefäße bedeutet dies bei einem abnorm erhöhten Verkürzungszustand der Ringmuskelfasern mit Verkleinerung der Gefäßweite eine gleichzeitig eintretende Verlängerung derselben, d. h. oft *Schlängelung des Gefäßes*. Die Dickenzunahme der verkürzten Muskelfasern ist wohl oft Ursache dieser Erscheinung; für die Gefäßpathologie ist diese Beobachtung daher nicht ohne Interesse. Bevor, ausgehend von der reinen Beschreibung des Beobachteten, der Versuch zu seiner kausalen Klärung unternommen wird, sei noch einmal hingewiesen auf die auch nach der Entfernung der Cholesterinlösung noch erhaltene gesteigerte Kontraktionsleistung der Gefäßstreifen. Sehr bald an diese einsetzende *Adsorptionsvorgänge der suspendierten Cholesterin* müssen also mitwirksam sein.

Klarer ließen sich diese feststellen durch eine Bestimmung des Gesamtcholesterins an einer größeren Reihe von Gefäßstreifen, die 15 Stunden in je einer der beiden für die Versuche benutzten Lösung unter Zusatz von Suprarenin, so daß eine Lösung von 1 : 10 Millionen entstand, aufgehängt waren. Diese Bestimmung ergab in 2 Versuchsreihen nach einer später zu erörternden modifizierten colorimetrischen *Authenriet-Funk*-Methode eine bedeutend höhere Cholesterinmenge in den Streifen Nr. I, trotzdem diese nach der Entnahme aus der dies Lipoid enthaltenden Lösung lange in stark strömendem Wasser abgespült waren. Die Zahlen betragen für die in Serum-Albumin-Tyrode aufgehängten Streifen 0,098 und 0,12 g % Cholesterin, für die Streifen Nr I 0,168 und 0,19 g %. Die Werte waren gewonnen aus je 2 g Rinder-Carotis-Streifen.

Die Gewichtsverluste durch Wasserabgabe bei der Kontraktion gemessen an Einzelstreifen waren im Verhältnis zu dieser Cholesterinvermehrung zu gering, um diese zu erklären, sie betrugen an 3 Streifen: Nr. 1 Ausgangsgewicht 0,35 g 0,0173 g, Nr. 2 Ausgangsgewicht 0,322 g 0,0239 g, Nr. 3 Ausgangsgewicht 0,3323 g 0,0272 g, also im Durchschnitt wurde nicht $^1/_{10}$ des Gesamtgewichtes verloren.

Dieser chemische Nachweis einer ausgesprochenen Vermehrung des Cholesterins an den in dieser Lösung suspendierten Streifen zeigt, daß das Cholesterin hier in die Gefäßstreifen selbst eingedrungen sein muß. Ein mikroskopischer Nachweis, der mit der liebenswürdigen Hilfe Prof. *Jaffés* vom Pathologischen Institut versucht wurde, zeigte, daß sich weder bei der Untersuchung auf doppelt lichtbrechende Substanzen noch auch mit Scharlachfärbung das Cholesterin in den Arterienschnitten nachweisen ließ. Diese Tatsache ist sehr interessant. Sie deckt sich mit eier Beobachtung *Berberichs* und *Hottas*, daß in der Muskulatur der Beri-Beri-Tauben bei mikroskopischer Untersuchung keine Cholesterin vermehrung nachweisbar war, trotzdem bei chemischer eine starke Vermehrung derselben in Erscheinung trat.

Diese gesteigerte Aufnahme des Cholesterins in die Arterienstreifen zeigt unseres Erachtens den Weg zur Klärung der gefundenen Phänomene. Seit *Overton* und *Meyer* kennen wir die große Bedeutung der Lipoide für die Zellmembran, besonders das Cholesterin spielt hier neben Eiweißkörpern und Lecithin eine wichtige physiologische Rolle. Außer dem Fett ist es im Organismus die einzige nicht wasserlösliche Substanz, daher ist es dazu imstande, innerhalb des Körpers ausgesprochene Phasengrenzschichten mit starker Ausprägung aller „Oberflächen"-eigenschaften zu bilden. An der oberflächlichen Schicht der Gewebselemente, nicht immer wird sich dieser Begriff mit dem der Zellmembran decken, kann durch seine Menge und Art der Verteilung Permeabilität und elektrische Potentialdifferenz in fundamentaler Weise verändert werden. Zwischen dem Cholesterin und Lecithin, den beiden für die

Aufgabe der Membranbildung wichtigsten Lipoiden besteht dabei in vielem ein ausgesprochener Antagonismus. Lecithin ist hydrophil, es gewährt dem Wasser und den darin gelösten Substanzen den Durchtritt, das hydrophobe Cholesterin dagegen nicht.

Dieser Gegensatz ist lange bekannt für die hämolytische Wirkung der Saponine, wo die Widerstandsfähigkeit der Erythrocyten gegen Saponine von dem Quotienten Cholesterin: Lecithin abhängig ist. (*K. Meyer*), er ist gezeigt von *Paszucci* an künstlichen Membranen, sie werden am leichtesten angegriffen, wenn sie viel Lecithin und wenig Cholesterin enthalten. Sehr schön sind diese Verhältnisse an roten Blutkörperchen studiert von *Brinkmann* und *van Damm*, der funktionelle Antagonismus von Phosphatiden und Cholesterin zeigt sich da wieder in einem resistenzvermindernden Einfluß des Lecithins, der durch Cholesterin antagonistisch beeinflußt wird. Unter den konstituierenden Bestandteilen der Zellmembran, den Eiweißstoffen, dem Lecithin und Cholesterin, kommen für eine Oberflächenkondensation isolierender Stoffe bei den Erythrocyten die Eiweißstoffe mit ihrem ausgesprochenen Elektrolytcharakter nicht in Betracht, auch die Phosphatide haben noch eine größere Anzahl Elektrolyteigenschaften als die Stearine, diese sind praktisch ganz anelektrolyt. Als stark isolierender Stoff kommt also in erster Reihe das Cholesterin in Betracht. Die Stearine, die an und für sich gar keinen Effekt auf die Oberflächenspannung des Wassers haben, können an der Oberfläche der Zellen kondensiert sein, weil das Lecithin in starkem Maße als Schutzkolloid fungiert. Das Verhältnis Lecithin: Cholesterin wird von *Brinkmann* und *van Damm* als eine wichtige celluläre Konstante aufgefaßt, von welcher die Resistenz der Blutkörperchen, die elektrische Isolation der Zellen, die Ionenpermeabilität der Zelloberfläche und der Wassergehalt der Gewebe direkt abhängig sind. Eine Änderung dieses Quotienten wird daher für pathologische Zustände von großer Bedeutung sein können. So war z. B. bei einseitiger Lecithinfütterung bei einem Kaninchen innerhalb 1 Woche eine intensive intravitale Hämolyse zu erzielen. Auf die interessante weitere Beziehung zur Hämolyse bei der Wassermanschen Reaktion sei hier nicht eingegangen.

Irgendwelche Versuche, die in gleicher Weise wie an roten Blutkörperchen auch den Effekt von Lipoiden auf die Muskelfasern in physikalisch-chemischen Sinne genauer studierten, sind hier nicht bekannt geworden. Eine italienische Arbeit über den Lecithineffekt auf den Froschmuskel (*Bonani*) zeigt, daß dadurch die Arbeitsleistung desselben vermindert wird. Es wurde also das Gegenteil unseres Cholesterineffektes auf den Gefäßmuskel erzielt. Dagegen haben sich bei den Untersuchungen *Embdens* und seiner Schule über den Lipoidgehalt der verschiedenen Muskelarten, der weißen, flinkzuckenden und schneller er-

müdenden Muskeln und der roten, langsamer sich kontrahierenden, aber stärker dauerleistungsfähigen auch in diesem Zusammenhang sehr interessante Befunde ergeben.

Die weißen Muskeln des Kaninchens (Biceps femoris), Hahnes und des Frosches (Semi-membranosus) haben danach einen bedeutend geringeren Gehalt an organischen Phosphorsäuremengen (*Behrendt*) und vor allem auch an Cholesterin, z. B. der Biceps femoris des Kaninchens 0,036—0,062%, wie die roten Muskeln, z. B. Semitendinosus des Kaninchens 0,07—0,10 g % (*Embden* und *Lawaszek*); das Herz mit seiner großen Dauerleistung hat einen besonders hohen Rest-Phosphorsäure- und Cholesteringehalt (beim Kaninchen 0,117—0,162%). Recht bedeutungsvoll ist auch der Befund eines stark erhöhten Cholesteringehaltes der Skelettmuskulatur und des Blutes bei den avitaminösen Beri-Beri-Tauben (*Lawaszek*) bei oft vermindert gefundenen Lecithingehalt (*Ciacir*). Es könnte hier die oberflächenabdichtende Fähigkeit des Cholesterins Ursache sein der von *Abderhalden* und *Schmidt* sowie *Hess* gefundenen starken Herabsetzung der oxydativen Vorgänge. Die von *Thunberg*, *Warburg* und *Meyerhoff* festgestellte leichte Oxydierbarkeit des Lecithins spricht für die große Bedeutung dieses Lipoids für die Zellatmung, Modellversuche mit Ferrichloridlösung von *Lange* und *Lawascek* zeigten tatsächlich eine starke Beeinflussung durch Cholesterin in Lecithinemulsion auf den Sauerstoffverbrauch je nach der Menge des zugesetzten Stearins in einer Steigerung oder Minderung des Sauerstoffverbrauchs bestehend.

Hohe Dauerleistungsfähigkeit oft auch größere Verkürzung und langsamere Kontraktion der roten Muskeln (*Fletscher*) sind demnach verbunden mit einem besonderen Reichtum in den Muskelfasergrenzschichten an Cholesterin und Lecithin, ein besonders hoher Cholesteringehalt könnte außerdem sehr wohl Ursache sein einer verminderten Atmung und eines verminderten Sauerstoffverbrauchs beim quergestreiften Muskel, das wäre ein im Antagonismus zum Lecithin und bei den auch sonst stark isolierenden Eigenschaften des Cholesterin durchaus wahrscheinlicher Vorgang. Ob diese Muskelfasergrenzschichten am quergestreiften Muskel mit dem Sarkoplasma identisch sind, wie es *Embden* annimmt, und ob damit sehr wichtige Beziehungen zum Tonussubstrat selbst gefunden wären in dem Sarkoplasma — entsprechend den Anschauungen von *Botazzi* und *Frank* muß vorläufig dahingestellt bleiben, wenn auch manches in der Erklärung dieser Befunde wieder in diese Richtung weist.

In Analogie zu den Feststellungen an roten Blutkörperchen und an den Grenzschichten von weißen und roten Muskelfasern können vielleicht auch die Befunde an den Arterienstreifen gedeutet werden. Hier wie dort wird durch das isoliert einwirkende Cholesterin eine Beeinflussung statt-

finden im Sinne stärkerer Abdichtung der Grenzmembran, hier wie dort können wir eine Parallele finden zwischen langsamer eintretender, aber bedeutend länger anhaltender und stärker ansteigender Kontraktion und Vermehrung des Cholesteringehaltes, hier wie dort können wir annehmen, daß durch die einseitige Vermehrung des Lipoides Cholesterin an Stelle des hydrophilen permeabilitätssteigernden, Wasser und Ionen hindurchtretenlassenden Lecithin gerade das Gegenteil an den Oberflächen der Muskelfasern eingetreten ist: Verminderung der Permeabilität für Wasser und Ionen und betrachten wir den Endeffekt der Einwirkung von Cholesterin sowie der Kontraktionsanreger O_2 und Suprarenin, so sehen wir in der starr beigehaltenen Verkürzung des Gefäßstreifen sein Resultat, das sich aufs beste mit diesen stark isolierenden permeabilitätshemmenden Eigenschaften des Cholesterins vereinigen läßt. Durch *Meix* wissen wir, daß die Verkürzung und Verlängerung der glatten Muskelfasern in mancher Beziehung einfacher vor sich gehen wie am quergestreiften Muskel, daß Wasser- und Salzaufnahme bei ihnen leichter vonstatten geht, daß einfache Quellung und Entquellung mit entsprechender Aufnahme und Abgabe von Wasser für ihre Längeneinstellung mit entscheidend zu sein scheint.

Haben wir infolge einer verstärkten Adsorption von Cholesterin aus der umgebenden Flüssigkeit eine vermehrte Abdichtung der Gefäßwandmuskulatur, so erfolgt dementsprechend infolge der isolierenden Eigenschaften dieses Lipoids die Wasser- und Ionenaufnahme zur erneuten Dehnung viel schwerer, nach Abdichtung durch Cholesterin findet bei der Verkürzung durch Suprarenin, daß nach *Langes* Untersuchungen am quergestreiften Muskel oberflächenabdichtend wirkt, vielleicht sogar eine Addition solcher physikalisch-chemischen Oberflächenvorgänge statt, die in ganz besonders starkem Maße die spätere Wiederausdehnung durch Wasseraufnahme hemmen kann. Auch die eigenartige Reaktion an zwei Streifen auf Sauerstoffzufuhr nach langer Entziehung desselben, die hochgradig verstärkt war an den nicht cholesterin angereicherten Streifen, findet so ihre Erklärung, die Cholesterinisolierung setzt den O_2-Bedarf herab, es kommt daher nicht zu einer solchen gesteigerten Überreaktion auf verspätete Sauerstoffzufuhr wie bei den eher der Erstickung ausgesetzten cholesterinarmen Gefäßstreifen. *Beibehaltene Entquellung der glatten Muskelfasern der Gefäßwand nach der Kontraktion infolge der auch gegen Wassereintritt abdichtenden Eigenschaften des Cholesterins, stärkere Reizantwort auf Kontraktionsanregung infolge stärkerer Phasengrenzflächenbildung und in größerem Maße entwickelte Oberflächenkräfte bei Adsorption von O_2 oder Suprarenin z. B. werden daher als Ursache des veränderten Effektes der Cholesterinzugabe, der langsam aber stärker eintretenden und länger beibehaltenen Kontraktion angesehen. Nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse von den Wirkungen*

des Cholesterins, erscheint diese rein hypothetische Auffassung nicht unberechtigt. Wie weit Beeinflussung über die Nervenendigungen an der sogenannten Myoneuraljunktion durch das Cholesterin modifiziert werden können, muß dahingestellt bleiben.

Analogieschlüsse zu ziehen aus diesen Modellversuchen an Gefäßstreifen zu dem experimentell erzeugten Cholesterinhypertonus beim Kaninchen, erscheint nicht zu kühn. Wenn auch hier große Gefäße gewählt werden mußten an Stelle der für die Hypertonusentstehung viel wichtigeren kleinsten Arterien, so ist doch bei dem in gleicher Weise erzielten Effekt auf die Arteriolen dort und auf die Carotiswand hier die Gleichartigkeit der Wirkung wahrscheinlich. In beiden Fällen sehen wir eine Dauerverkürzung, die hervorgerufen ist durch eine Sperrung oder Bremsung der Gefäßmuskulatur gegenüber erneuter Dehnung nach eingetretener Kontraktion, die Kontraktion auf Kontraktionserreger können wir auch beim Kaninchen entsprechend diesen Versuchen ohne Zwang als eine verstärkte annehmen. Die Beziehungen zwischen dem bei beiden Versuchsreihen angewandten Cholesterin und dem „*Substanztonus*" des Gefäßmuskels müssen sehr enge sein. Wir sehen in der verstärkten Abdichtung der Muskelfasergrenzschichten und einer dadurch schließlich herbeigeführten Entquellung und Verkürzung der glatten Muskelfasern der Gefäßwand die wesentliche Veränderung am Tonussubstrat dieser Gefäßmuskulatur beim Cholesterinhypertonus der Kaninchen. Wie weit sich diese Anschauung auf den Menschen und die Krankheit „genuine Hypertonie" übertragen läßt, müssen wir sehen.

Daß die Möglichkeiten eines solchen Vergleiches nicht ganz klar und übersichtlich liegen, beweißt schon ein kurzer Hinweis auf folgende Tatsache: Die Nephrosen, jene mit starkem Ödem, aber im wesentlichen nie mit erhöhtem Blutdruck einhergehenden Nierenerkrankungen zeichnen sich erfahrungsgemäß durch ein besonders hohen Gesamtcholesteringehalt des Blutserums aus. Ob dabei der besondere Gehalt an Fibrinogen, Globulin und Cholesterinestern in der Blutflüssigkeit für die Andersartigkeit der Einwirkung auf die Gefäßwand mit wirksam ist, bleibe vorläufig dahingestellt. Ein wesentliches Moment scheint für dies Problem noch folgende Beobachtung zu bieten: Nimmt man 2 Gefäßstreifen unter gleichen Bedingungen wie bisher, aber fügt man zu dem einen die doppelte Menge Serumalbumin wie zu dem anderen in die umgebende Flüssigkeit, so zeigt sich dann auf O_2 und Suprarenin in der konzentrierteren Lösung die stärkere Kontraktion.

Versuch vom 1. V. 1923: Croatisstreifen von 3jährigem Rind. Lösung I enthält 0,05% Cholesterin und 0,5% Serumalbumin in Tyrodelösung. Lösung II enthält 0,05% Cholesterin, 0,25% Serumalbumin in Tyrodelösung. 3—4 Uhr Belastung mit 10 g.

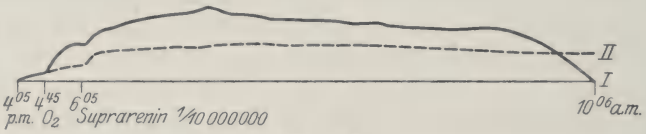
4 Uhr 5 Min. p. m. Einspannung in Schreibhebel bis 4 Uhr 45 Min. ohne Sauerstoff, Kontraktion von I größer als II.

6 Uhr 5 Min. Spurarenin, so daß Lösung 1 : 10 Millionen entsteht. I kontrahiert sich stärker als II.

2. V. 10 Uhr a. m. I hat sich etwas stärker gedehnt als II, dabei ist Vergröberung und partielle Ausflockung der Cholesterinemulsion eingetreten. Maße von I: 12,5 mm lang, 7 mm breit; II: 5 mm lang, 7 mm breit.

Eine Kontrolle am 30. IV. ergibt ebenfalls bei I stärkere Kontraktion als bei II: I 16 mm, II 10 mm oberhalb der Abscisse, auf Suprarenin 1 : 10 Millionen steigt I 30 mm, II 21 mm in die Höhe, nach 14 Stunden Versuchsdauer beträgt die Länge von I : 20 mm, bei 7 mm Breite, von II : 22 mm Länge zu 6,5 mm Breite.

Man sieht also, entscheidend ist nicht bloß der Cholesteringehalt der einen Lösung, sondern hier, wo beide gleichen Cholesteringehalt ursprünglich aufwiesen, findet sich die stärkere Kontraktion auch an der Streifenmasse nach Beendigung des Versuches gemessen, bei der eiweißreicheren Lösung. Damit kommen wir zu einem wahrscheinlich für die



Kurve 5.

Höhe 6 : 10 mm Länge 3 : 10 mm der Originalkurve.
Streifen I in Cholesterin 12,5 mm lang, 7 mm breit,
Streifen II in Cholesterin 15 mm lang, 7 mm breit.
I ——— in einer 0,05% Cholesterin 0,5% Serum-Albumin-Tyrodelösung.
II – – – – in einer 0,05% Cholesterin 0,25% Serum-Albumin-Tyrodelösung.

Verhältnisse im Organismus entscheidenden Punkte: *Nicht bloß der Gesamtcholesteringehalt der umgebenden Flüssigkeit des Blutes ist entsscheidend*, und hier vielleicht wieder das Verhältnis von verestertem zu nicht verestertem Cholesterin, *sondern auch der Zustand des kolloidalen Systems, in dem das Cholesterin sich befindet.* In unserer Cholesterinsuspension kommt dem Serumalbumin die Rolle des Schutzkolloides zu, das die Ausfällung des suspensoiden Cholesterins aus der wäßrigen Elektrolytlösung verhütet (*Faraday-Zsigmondy*). Die Lösungsstabilität der Suspension ist also für die mehr oder minder starke Adsorption des Cholesterins in der Gefäßwand ausschlaggebend. Die *Cholesterinvermehrung* in dieser Suspension oder im Blute kann daher eine *absolute oder relative* sein, je nach den Verhältnissen des Cholesterins zu den dispergierenden Kolloiden und den Elektrolyten. Suspensionskolloide werden durch Zusatz von Albumin elektrolytempfindlicher, ebenso wie sie durch steigenden Salzzusatz empfindlicher werden für die Fällung durch das Albumin (*Pauly* und *Flecker*). So kann die Serumalbuminanreicherung auf das Doppelte in der Tyrodelösung zu einem gesteigerten Ausfall des Cholesterins führen und damit zu einer relativen Cholesterinver-

mehrung, welche die gesteigerte Kontraktionsbereitschaft des Gefäßstreifens bedingt. Ebenso wie es umgekehrt in einem hydrämischen Serum nicht zu einer Cholesterinadsorption vonseiten der Gefäßwand zu kommen braucht, trotz starker Vermehrung desselben in der kolloidalen Suspension. Das Gesamtverhältnis der dispergierenden Kräfte zum hydrophoben Cholesterin ist also für die Adsorptionsmöglichkeit an den Gefäßwandmuskeln und für die Wirksamkeit dort als tonogene Substanz entscheidend, wenn nicht ein plötzlich eintretendes Übermaß von Ausfällbarkeit des Cholesterins ein Ausfallen desselben schon in der Intima, besonders an mechanisch und toxisch geschädigten Stellen desselben bedingt. Durch eine solche übermäßig gesteigerte Ausfällbarkeit bliebe dann evtl. jede Beeinflussung der Media aus, es käme zur Bildung atheromatöser Herde und nicht zur gesteigerten Abdichtung der Mediamuskelfasern, auch beides zusammen geschieht anscheinend oft in der Pathologie.

In diesem kolloidalen System des Blutserums spielt neben Elektrolyten, die zum Teil auch wieder direkt abdichtend auf die Gefäßwandzellen und evtl. entquellend wirken können, z. B. Calcium, eine wichtige Rolle neben den Eiweißkörpern Albumin und Globulin, auch das Lipoid Lecithin als Schutzkolloid für das Cholesterin. Es hat daher der eine von uns H. auch über das Verhalten in lecithinhaltigem Milieu Versuche mit Gefäßstreifen angestellt. Er wird hierüber an anderer Stelle genauer berichten. Die Suprareninreaktion wie auch die O_2-Kontraktion scheint danach im allgemeinen eine flinkere zu sein, wie in der Serumkontrollösung, bei 0,05 proz. Cholesterinzusatz zu einer 0,05 proz. Lecithinlösung in 0,5% Serum-Albumin-Tyrodelösung zog sich ein Gefäßstreifen bedeutend stärker zusammen auf die üblichen Reize wie in der lipoidfreien Lösung, der Cholesterinzusatz schien also hier wieder entscheidend zu sein.

Kehren wir zum Ausgang zurück: Der Modellversuch am Arterienstreifen hat uns dem Verständnis für die Wirksamkeit des Cholesterins auf die Gefäßwand näher gebracht. Eine erhöhte Kontraktionsbereitschaft der Muskelfasern in einer cholesterinhaltigen Lösung auf verschiedene zur Kontraktion führende Reize (Sauerstoff, Suprarenin) wird als Ursache angenommen; für diese Sensibilisierung wird die theoretisch berechtigte Annahme geäußert, daß sie bedingt ist durch eine gesteigerte Adsorption von hydrophobem Cholesterin an den Muskelfasergrenzschichten, die zu einer gesteigerten Kontraktionsbereitschaft infolge stärkerer Oberflächenwirkung und dann infolge der abdichtenden isolierenden Eigenschaften dieses Lipoids zu einer Erschwerung der Wiederquellung und Dehnung führen. Dauernd erhaltene Entquellung stellt nach dieser Theorie das Wesen dieser Tonussperre dar, als tonogene Substanz für den Gefäßmuskel ist das an seinen Oberflächen adsorbierte

Cholesterin anzusehen. Diese Adsorption von Cholesterin an den Gefäßmuskelflächen ist abhängig von der Menge und der Art seines kolloidalen Lösungszustandes in der umgebenden Flüssigkeit. Die Verhältnisse können im Organismus kompliziert liegen. Es kommt nicht immer auf die Gesamtmenge des Cholesterins an, sondern auf die vermehrte oder verminderte Ausfällbarbeit desselben und seine Adsorption nicht in der Intima, sondern in der Media des Gefäßes. Das Verhältnis von dispergierenden Kräften zum hydrophoben Cholesterin im Blutserum erscheint demnach auch als sehr wesentlich für die Möglichkeit einer Einwirkung auf die Arteriolenmuskeln. Als erster Schritt, um überhaupt Vergleichsmöglichkeiten zu gewinnen zwischen dem hier experimentell Gefundenen und der Klinik, ist jedoch die einfache Feststellung geboten, ob eine absolute Vermehrung des Gesamtcholesterins im Blutserum des Hypertonikers vorhanden ist, Untersuchungen auf eine relative Vermehrung, auf erleichterte Ausfällbarkeit des im Blute vorhandenen Cholesterins wären dann in der Folge erwünscht.

Literatur.

[1]) *Abderhalden* und *Schmidt*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 141. 1920. — [2]) *Bethe*, Die Dauerverkürzung des Muskels. Pflügers Arch. f.d. ges. Physiol. **142**, 291. 1911. Spannung und Verkürzung des Muskels usf. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **199**, 491. 1922. — [3]) *de Boer*, Über die Wirkung von Novokain auf den Skelettmuskeltonus. Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 25, S. 381. — [4]) *Bonani, G.*, La lecithina et la curva della fatticia muscolare. Arch. di farmacol. sperim. e scienze aff. **32**, H. 5 u. 6, S. 65. 1921; zitiert Zentralbl. f. inn. Med. **23**, 466. 1922. — [4a]) *Brinkmann* und *van Damm*, Studien zur Biochemie der Phosphatide. Biochem. Zeitschr. **108**, 35. 1920. — [5]) *Embden* und *Lawaszek*, Über den Cholesteringehalt verschiedener Kaninchenmuskeln. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **125**, 199. 1923. — [6]) *Embden* und *Lange*, Untersuchungen über den Wechsel der Permeabilität an membranartigen Zellgrenzschichten und seine biologische Bedeutung. Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 4. 1924. — [7]) *Full*, Versuche über die automatischen Bewegungen der Arterien. Zeitschr. f. Biol. **61**, H. 6 u. 7. 1913. — [8]) *Guenther*, Zur Erkenntnis über Spontanbewegung überlebender Arterien. Zeitschr. f. Biol. **65**, 401. 1915. — [9]) *Heubner*, Probleme der allgemeinen Pharmakologie. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 26. — [10]) *Hoeber*, Physikalische Chemie der Zellen und Gewebe. Bd. 1. Leipzig 1922. — [11]) *Huelse*, Zur Frage der Blutdrucksteigerung Nr. 4. Experimentelle Untersuchungen über sensibilisierende Eigenschaften, des Hypertonikerblutes. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **39**, 411. 1924. — [12]) *Lange*, Die Einwirkung des Adrenalins auf die Permeabilität von Muskelfasergrenzschichten. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **120**, 249. 1922. — [13]) *Lange* und *Lawaszek*, Über den Einfluß des Cholesterin auf den Sauerstoffverbrauch des Lecithins. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **125**, 248. 1923. —[14]) *Lawaszek*, Weitere Untersuchungen über den Cholesteringehalt verschiedenartiger Muskeln. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **125**, H. 5 u. 6. 1923. — [15]) *Lawaszek*, Über das Verhalten des Cholesterins bei Tauben-Beri-Beri. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **125**, 229. 1923. — [16]) *Landois-Rosemann*, Lehrbuch der Physiologie. — [17]) *Loehning*, Zeitschr. f. Biol. **62**, 541. 1913. — [18]) *MacWilliam*,

Proc. of the roy. soc. of London (A. u. B.) **69**, 190. 1901; **70**, 109. 1902. — [19]) *Meixs*, Journ. of exp. zool. **13**, 497. 1912; zitiert nach *Hoeber*, Physikalische Chemie der Zellen und Gwebe. Bd. 1, S. 475. — [20]) *Meyer, O. B.*, Über einige Eigenschaften der Gefäßmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Adrenalinwirkung. Zeitschr. f. Biol. **48**, 352. 1906. — [21]) *Porges* und *Neubauer*, Physikalisch-chemische Untersuchungen über Lecithin und Cholesterin. Biochem. Zeitschr. 1908, Nr. 7, S. 153. — [22]) *Rothlin*, Experimentelle Studien über die Eigenschaften überlebender Gefäße unter Anwendung der chemischen Reizmethode. Biochem. Zeitschr. **111**, 219. — [23]) *Schlayer*, Über die Quellen dauernder Blutdrucksteigerung. Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 63. — [24]) *Schmitt, Walter*, Untersuchungen zur Physiologie der Placentargefäße. Zeitschr. f. Biol. **75**, H. 1 u. 2. 1922. — [25]) *Siccardi* und *Loerdan*, Zeitschr. f. allg. Physiol. **15**, 85. 1913. — [26]) *Storm van Leuwen* und *C. van den Broeke*, Experimentelle Beeinflussung der Empfindlichkeit verschiedener Tiere und überlebender Organe für Gifte. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **88**, H. 6 u. 6, S. 304. — [27]) *Versé*, Diskussionsbemerkung auf der Tagung südwestdeutscher Pathologen zu Mannheim 1924.

(Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik zu Frankfurt a. M. — Direktor: Prof. *G. v. Bergmann.*)

Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes.

IV. Cholesterin als tonogene Substanz der genuinen Hypertension im Zusammenspiel mit anderen Entstehungsbedingungen.

Von

Karl Westphal,

Privatdozent und Oberarzt der Klinik.

Mit 12 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. März 1925.)

In vorausgehenden Arbeiten konnte gezeigt werden, daß durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen ein langdauernder Blutdruckanstieg ohne gleichzeitige Erkrankung der Nieren erzeugt werden kann und daß ein isolierter Arterienstreifen durch Cholesterinzusatz zu seiner umgebenden Flüssigkeit eine verstärkte Adrenalinwirkung zeigt. Die Annahme baute sich darauf auf, daß wir entsprechend der Beobachtung am Modellversuch des Arterienstreifens bei der Cholesterinhypertonie der Kaninchen einen veränderten Tonuszustand der glatten Muskulatur der Arterien und Arteriolen vor uns haben, bei der die Dauerverkürzung dieser tonischen Sperre hervorgerufen ist durch eine verstärkte und dauernd beibehaltene Entquellung der glatten Muskelfasern, die bei diesen Experimenten bedingt war durch eine verstärkte Membranabdichtung der glatten Muskelfasern durch das hydrophobe isolierende Cholesterin. Diese verstärkte Membranabdichtung geht wahrscheinlich gleichzeitig einher mit einer Verstärkung der Grenzflächeneigenschaften und einer wohl dadurch hervorgerufenen etwas verlangsamten, aber dann verstärkt eintretenden Reaktion für kontraktionserregende Reize, wie Adrenalin und Sauerstoff. Die Annahme, daß gesteigerte Entquellung und dadurch erhaltene Dauerverkürzung der glatten Muskelfasern der Arteriolen auch das Wesentliche für die Entwicklung des primären arteriellen Hochdruckes darstelle, hat so gewisse experimentelle und theoretische Grundlagen erhalten.

Es erscheint in solchem Ideengang schon a priori nicht unbedingt notwendig, daß eine solche physikalisch-chemische Änderung der glatten Muskelfasern stets durch die gleiche Reihe von Entstehungsbedingungen

hervorgerufen sei, Änderungen des Ionenmilieus in der Umgebung dieser Muskelfasern direkt oder indirekt auf dem Wege der inneren Sekretion oder des vegetativen Narbensystems hervorgerufen, verknüpft mit dem Konstitutionstyp als solchem und besonders auch dem Wasserhaushalt des Körpers werden wahrscheinlich auf verschiedenen Wegen zu Permeabilitätsänderung im ganzen Organismus, so auch an den glatten Muskelfasern der Gefäße führen können. Jedoch bieten die hier gewonnenen Anschauungen, den Vorteil in einer bestimmten Richtung, den Angriff auf das gestellte Problem eröffnen zu können.

Von *Munk* stammt bereits ein allerdings ganz allgemein gehaltener Hinweis unter Anführung der Polycythämie der Hypertoniker und der konstitutionellen Beziehung zur Gicht, daß physikalisch-chemische Wechselbeziehungen zwischen Körpersäften und Zellen bei der Entstehung der Hypertonie eine Rolle spielen könnten. Weitere Bemühungen in dieser Richtung, das Problem der Hypertonie zu klären, sind dem Verf. nicht bekannt geworden.

Als Ausgangspunkt weiterer Untersuchungen ergab sich daher als selbstverständlicher Versuch, die Analogie zu den gewonnenen Feststellungen zu finden durch Untersuchung des Blutserums der Hypertoniker auf ihren Cholesteringehalt; unter Berücksichtigung verschiedener, in der vorausgehenden Arbeit bereits angedeuteter Bedingungen würde eine häufiger gefundene Vermehrung desselben im Sinne einer Vergleichbarkeit mit der experimentellen Cholesterinbeeinflussung sprechen. In der deutschen Literatur ließ sich keine, in längeren Reihen durchgeführte Untersuchung über den Cholesteringehalt des Blutserums bei der genuinen Hypertonie feststellen.

In dem bereits sehr umfangreichen Schrifttum über das Cholesterin des In- und Auslandes findet sich eine *Vermehrung* dieses Lipoids im Blutserum über den Normalgehalt von 0,12—0,18 g-%, der auch hier bei einer ganzen Reihe Untersuchter sich fand, stets wieder angegeben:

Bei der Gravidität (*Neumann* und *Herrmann*, *Chauffard*, *Guy Larosche* et *A. Grigaut*, *Backmeister* und *Havers*, *Benda*, *Pribram* u. a.);

dem Diabetes mellitus (*Klemperer* und *Umber*, *Backmeister* und *Henes*, *Chauffard*, *Bürger* und *Beumer* u. a.);

der Fettsucht (*Backmeister* und *Henes*);

dem mechanisch bedingten Ikterus (*Bürger*, *Rosenthal* und *Holzer*, *Stepp* u. a.) nicht beim dynamischen, bei Cholelithiasis (*Chauffard*, *Guy Larosche* et *Grigaut*, *Henes*, *Medak* und *Pribram*);

dem Xanthom und Xanthelasmen (*Chauffard*, *Chalatow*, *Rosenthal* und *Braunisch* u. a.);

dem Arcus senilis (*P. Marue* et *Guy Larosche*, *Kavamura*, *Versé*, *Chalatow*, *Joel*);

der Retinitis albuminurica (*Chauffard* u. a.);

nach überstandenen Infektionskrankheiten (*Chauffard* und Mitarbeiter, *Backweister* und *Henes* u. a.);

eine deutliche Verminderung findet sich meist auf der Höhe von Infektionskrankheiten (*Chauffard*sche Schule, *Backmeister* und *Henes*, *Strauss* und *Schubart* u. a.);

bei Anämien (*Chauffard*, *Medac* und *Pribram*, *Strauss* und *Schubart* u. a.) und bei Kachexie (*Strauss* und *Schubart*).

Bei *Nierenerkrankungen*, die wegen ihrer Beziehungen zum arteriellen Hochdruck ja besonders interessieren, ist der Befund der Untersuchungen (*Chauffard*, *Larosche* und *Grigaut*, *Backmeister* und *Henes*, *Stepp*, *Port*, *Bloor*, *Hahn* und *Wolff*, *Beumer*, *Gross*, *Strauss* und *Schubart* folgendermaßen: bei *Nephrose* stets ein erhöhter Wert, so deutlich und stark ist diese Erhöhung ausgesprochen, daß einige Untersucher (*Hahn* und *Wolff*) diese Erhöhung als differentialdiagnostisches Hilfsmittel für die Entscheidung: starker nephrotischer Einschlag, angeben. Bei den eigentlichen *Glomerulonephritiden* und ihren *sekundären Schrumpfnieren*, werden trotz hohem Blutdruck überwiegend normale oder erniedrigte Cholesterinwerte gefunden, bei den sog. Nephrosklerosen, den arteriosklerotischen Schrumpfnieren finden sich z. B. bei dem *Stepp*schen Untersuchungsmaterial einige Fälle mit erhöhten Werten. Deutlicher entwickelt sich diese Beziehung zur *genuinen Hypertension* bei den ausgedehnten Untersuchungen der *Chauffard*schen Schule, die hier leider nur im Referat zugänglich waren. Die genuine Hypertension wird dort als sehr häufig mit Hypercholesterinämie angegeben und wenn diese Autoren auch gerade wohl wegen der Befunde bei Nephrosen und Glomerulonephritis die Unabhängigkeit des Vorkommens von Hypercholesterinämie und Hypertonus betonen, so findet sich doch bei ihnen noch eine zweite in diesem Zusammenhang interessante Angabe, daß nämlich diese große Gruppe der pathologischen Hypercholesterinämie der Hypertoniker sowie der Nephrosklerotiker, ebenso wie die der Graviden mit einem besonders hohen Gehalt der Nebennieren an Cholesterin einhergehe.

Das bestätigten frühere Angaben aus der deutschen Literatur (*Albrecht* und *Weltmann*, *Landau*), wonach gerade solche Fälle, die in diesem Zusammenhange interessieren: Apoplexie, Herzhypertrophien, manche Nierenentzündungen, Arteriosklerosen, aber auch Herzfehler, ganz allgemein mit einem besonders hohen Gehalt der Nebennieren an Cholesterin einhergehen im Gegensatz zu schweren Infektionskrankheiten und manchen Kachexien.

Bei der im gleichen Zusammenhang wichtigen Arteriosklerose sind die Befunde wechselnde (*Backmeister* und *Henes*, *Chauffard*, *Guy Larosche* und *Grigaut*), *Backmeister* und *Henes* fanden nur dann eine Vermehrung, wenn der Prozeß noch in Entwicklung war, sonst meist normale Werte.

Wir sehen, die Hypercholesterinämie scheint demnach bei dem hier interessierenden Krankheitsbilde wohl eine Rolle zu spielen, Anreicherung der Nebennierenrinde an diesem Lipoid ebenfalls, es gilt die Frage, ob sich trotz der verwirrenden Häufigkeit des Vorkommens von Hypercholesterinämie auch gerade bei Krankheitszuständen, die nie mit Hypertonus einhergehen, wie der Nephrosen, das verbindende Band zu unseren experimentellen Erfahrungen sich knüpfen läßt, ohne den Tatsachen zu sehr Gewalt anzutun und zweitens wie oft und unter welchen Bedingungen bei einem größeren Materiale genuiner Hypertonien sich die Vermehrung dieses als tonogene Substanz angesprochenen Lipoides findet. Eine solche Vermehrung müßte zweitens, will sie den Modellversuchen an den isolierten Arterienstreifen entsprechen, mit einer guten Kontraktionsbereitschaft der Arterienwand auf Kontraktionserreger einhergehen.

Als erstes fand daher eine Untersuchung der gesamten mit arteriellem Hochdruck einhergehender Erkrankungen der Klinik verschiedener Genese in den letzten $1^1/_2$ Jahren statt, außerdem wurden alle zugänglichen Nierenerkrankungen miterfaßt und ein möglichst großes Krankenmaterial, bei dem nach den Angaben des Schrifttums oder auf Grund eigener Überlegung eine Vermehrung oder ausgesprochene Verminderung des Cholesterins anzunehmen war. Reichliche Kontrollen fanden auch statt an Normalen. Es liegen diesen Untersuchungsresultaten 5—600 Einzelbestimmungen zugrunde, meinen gewissenhaften Helferinnen im Laboratorium bei diesen zeitraubenden Bestimmungen sei hier noch einmal bestens gedankt. Die Technik der Bestimmungen war eine modifizierte *Authenrieth-Funk*sche, wie sie im physiologisch-chemischen Institut *Embdens* von *Lavascek* und *Hotta* besonders ausgedehnt angewandt worden ist und im Vergleich mit *Windaus*chen Digitoninmethoden gut übereinstimmende Resultate ergeben hat.

2 ccm Serum des früh-nüchtern entnommenen Blutes wurden mit 20 ccm 25 proz. Kalilauge 2 Stunden in siedendem Wasserbade gekocht, die alkalische Flüssigkeit 6 mal 5 Min. mit 50 ccm Äther im Scheidetrichter durchgeschüttelt. Jede einzelne Ätherfraktion wurde noch 1 mal kurz mit 10 ccm Aqua durchschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, filtriert unter Nachwaschen mit Äther in einen *Erlenmeyer*-Kolben, aus dem der Äther durch Destillation entfernt wurde. Der völlig getrocknete Rückstand wurde mit 100 ccm Chloroform aufgelöst, zur Mengenbestimmung wurde ein einfacher *Authenrieth*scher Colorimeter benutzt, nur wurde der Vergleich nicht mit einem gelieferten Standardkeil vorgenommen, sondern es wurde jedes Mal von neuem eine Vergleichslösung mit angesetzt, die in 100 ccm Chloroform 0,01 g reines, im Exsiccator über

Calciumchlorid getrocknetes Cholesterin enthielt. Mit 10 ccm dieser Lösung wurde jedesmal, d. h. für jede Einzelbestimmung die *Liebermann*sche Reaktion in der von *Authenrieth* und *Funk* angegebenen Weise ausgeführt: Zusatz von 2 ccm Acetanhydrit und 0,1 ccm konzentrierter Schwefelsäure zu je 5 ccm Cholesterinlösung, gründliches Durchschütteln und Verbringen für 15 Minuten in ein im verdunkelten Raum befindliches Wasserbad von 35°. Die zu untersuchende Lösung wurde ebenso gleichzeitig behandelt, dann wurden unter der Wasserleitung beide Lösungen stark abgekühlt, ein sehr wichtiger Vorgang, da ohne die Abkühlung leicht störende Veränderungen des Farbtones eintreten. Die Standardlösung kam in den Keil, die Vergleichslösung in den Trog des Colorimeters; die Ablesung geschah unmittelbar nach der Einfüllung, der *Authenrieth*sche Apparat war dabei aufgestellt in einem großen schwarz austapezierten Kasten mit einer schmalen dem Colorimeter angepaßten Öffnung, die Ausblick hatte durch ein nach Norden gelegenes Fenster auf den freien Horizont.

Ablesungen wurden in den Mittag- und Frühnachmittagstunden, nie an dunklen Tagen zusammen mit einer oder zwei Laborantinnen vorgenommen. Es wurden bis auf wenige Ausnahmen stets Doppelbestimmungen vorgenommen, die ganz weitgehende Übereinstimmung der Resultate der verschiedenen Ablesenden bürgte für die Sicherheit dieses methodischen Vorgehens. Nur sehr selten waren störende, gelblich gefärbte Beimengungen vorhanden. Die gefundenen Werte wurden mit Hilfe einer Aichungskurve umgerechnet, die gewonnen war unter Vergleichung des in oben angegebener Weise gefüllten Teiles mit einer Cholesterinlösung bekannten Gehaltes.

Die gewonnenen Resultate sind in nachstehender Tabelle, den verschiedenen Altersstufen entsprechend geordnet, angegeben.

Die Zusammenstellung dieser Tabelle ergibt also folgendes: Bei 80 Patienten mit genuiner Hypertension, die nur bei einer geringen Anzahl der Kranken in höherem Alter bei der stets durchgeführten Untersuchung des Blutes auf Reststickstoff und der Funktionsprüfung der Nieren eine leichte Herabsetzung der Konzentrationsfähigkeit zeigten als Ausdruck einer gleichzeitig vorhandenen arteriosklerotischen Schrumpfniere, sonst keine ausgesprochenen Zeichen des Nierenversagens, fanden wir auf die verschiedenen Lebensalter verteilt folgende Werte des beim Normalen in der Höhe von 0,12—0,18 g in 100 ccm Serum vorhandenen Gesamtcholesterins:

Im Alter von 30—40 Jahren und darunter bei 4 dauernd erhöhte Cholesterinwerte, 2 mal solche wechselnd mit Normalen;

im Alter von 40—50 Jahren bei 10 Patienten 8 mal erhöhte Werte, 1 mal normale, 1 mal erniedrigte Werte bei einer hochgradig abgemagerten Patientin;

Tabelle. *Serum-Cholesteringehalt genuiner Hypertonien im Alter von 30—40 Jahren und unter 30 Jahren.*

Nr.	Name	Alter	Blutdruck	Cholesterin	Bemerkungen
1	Arthur St.	28	140—170 K.*)	0,162 0,16 0,2	Zwergwuchs, leichter Kretinismus, weiblicher Fettansatz. Peuriglanduläre Störungen, kleine Hoden usw. Leichte Dekompensat.
2	Emmi Fr.	35	210—235 K.	0,17 0,21	Rot, gedrungen. Mit 31 Jahren kindskopfgroßes Myom wegen Hypertonusbeschwerden beseitigt.
3	Marie D.	36	135—180 schw.*)	0,224 0,226 0,225	Rot, gedrungen fett. Schwindelanfälle ++, Mutter Apoplexie.
4	Anna W.	37	135—165 schw.	0,32 0,31	Rot, gedrungen, fett. Vor 4 Jahren Röntgenkastration wegen zu starker Menstruationsblutung, seit einem Jahre Schwindel ++, Kopfschmerz.
5	Margarete J.	37	150—175 K. schw. — 210	0,204	Mittelkräftig. Apoplexie, Schwindel ++ seit einem Jahre.
6	Walter P.	39	150—175 schw.	0,196	Rot, kräftig, Habitus apoplecticus, Bruder gleicher Typ.

6 Patienten, bei allen erhöhte Cholesterinwerte gefunden, bei 2 unter ihnen daneben normale Werte. 2 ♂, 4 ♀.

Anm. bei der Korrektur: Inzwischen wurden hier noch 2 jüngere Patienten unter 30 Jahren bekannt mit einer primären Hypertonie und Hypercholesterinämie. R. 26jähriger Schiffer, Hyperglobulie von 5,7—6,6 Millionen Erytrocyten, Blutdruck 140—160 nach körperlicher Bewegung bis 200, geringe Herzhypertrophie. Der Cholesterinwert im Serum 0,234. Dr. Walter J., 27 Jahre, infantiler Typ ohne Bartwuchs mit sehr geringer Libido und Potenz, keine Fettsucht. Blutdruck schwankend 155—160—180. Cholesterin im Serum 0,232.

Im Alter von 40—50 Jahren.

7	Sigmund S.	49	180—205 K.	0,37	Gedrungen, fett. Apoplexie, akute gelbe Leberatrophie.
8	August K.	43	210—250 K.	0,19 0,21	Groß, kräftig, rot. Apoplexie, Hyperglobulie 6,7 Mill.
9	Barbara M.	49	220—240 K.	0,148	Hochgradige Fettsucht. Apoplexie, Vater † Apoplexie.
10	Franziska W.	47	160—210 K.	0,106	Stark abgemagert, mittelgroß, 49 kg. Migräne, Angina pectoris.

*) K. = Konstanter Hypertonus bei Dauermessung und Bettruhe; schw. = schwankender Hypertonus.

Tabelle (Fortsetzung). *Im Alter von 40—50 Jahren.*

Nr.	Name	Alter	Blutdruck	Cholesterin	Bemerkungen
11	Katharina R.	49	155—185 K.	0,284	Rot, Fettsucht. Debilität.
12	Elisabeth R.	48	140—170 schw.	0,33	Rot, gedrungen, fett. Totalexstirpation des Uterus mit Ovarien vor 12 Jahren. Hypothyreodismus besond. deutlich seit Encephalit. vor einem Jahre. Migräne, Raynaud. Mutter † Apoplexie.
13	Emma P.	48	205—220 K.	0,224	Rot, gedrungen, fett. Apoplexie.
14	Marie Sch.	42	170—220schw.	0,31	Hochgradige Fettsucht.
15	Karoline S.	48	215—230 K.	0,22	Rot, mager. Dekompensation ++.
16	Hans K.	44	180—190 K.	0,268	Gedrungen, fett. Apoplexie, mittelschwerer Diabetes.

10 Patienten, 3 ♂, 7 ♀, erhöhte Werte 8 mal, normal 1 mal, erniedrigt 1 mal.

Im Alter von 50—60 Jahren.

17	Christine R.	52	150—190 K.	0,26	Gedrungen, fett, Hypothyreodismus. Migräne, Apoplexie.
18	Klara F.	50	145—170 schw.	0,208	Hochgradige Fettsucht, Hypothyreodismus, sehr geringe Dekompensat.
19	Margarete U.	55	160—180 K.	0,25	Fett, gedrungen, Hypothyreodismus, Migräne.
20	Fritz G.	53	200—230 K.	0,208 0,254	Mittelgroß, mager. Arrhythmia perpetua, geringe Dekompensation. Vater † Apoplexie.
21	Georg K.	50	225—250 K.	0,2 0,2	Blaß, mager, klein.
22	Katharina H.	52	135—185—210 schw.	0,296	Gedrungen. Pseudourämischer Insult.
23	Henoch D.	50	165—170 K.	0,268	Mittelgroß, Lues.
24	Katharina W.	55	180—190 K.	0,26 0,2	Rot, gedrungen, fett. Apoplexie.
25	Philipp O.	50	180—200 K.	0,612	Gedrungen, Fettsucht, schwerer Diabetes mit Lipämie.
26	Elise H.	53	125—155—200 schw.	0,22	Gedrungen. Schwindel ++, Raynaud.
27	Lina B.	51	160—180 K.	0,168	Gedrungen, sehr dick. Chronische Periarthritis. Hypothyreodismus.
28	Ludwig E.	53	190—220 K.	0,08	Groß, mager. Apoplexie.
29	Auguste R.	58	140—170 K.	0,214	
30	Margarete W.	51	200—240 K.	0,136	Leichter Basedow-Typ. Migräne.
31	Peter Z.	59	160—180 K.	0,124	Groß, mager, kachektisch. Diabetes, Lungentuberkulose mit Pleuraempyem rechts.

Tabelle (Fortsetzung). *Im Alter von 50—60 Jahren.*

Nr.	Name	Alter	Blutdruck	Cholesterin	Bemerkungen
32	Konrad B.	56	180—200 K.	0,238	Groß, kräftig. Apoplexie.
33	Anna D.	56	160—185 K.	0,212 0,22 0,22	Rot, gedrungen, fett. Ulcus duodeni seit einem Jahre.
34	Therese G.	58	150—220 K.	0,214	Mittelgroß, mager, rot. Vater und Mutter † Apoplexie.
35	Elsbeth B.	54	180—200 K.	0,22	Groß, schlank, mager. Versagendes Herz bei Coronasklerose, minimale Ödeme.
36	Otto J.	58	150—160 K.	0,235	Mittel. Apoplexie.
37	Hermann Th.	51	160—170 K.	0,224	Mittelgroß, mager. Apoplexie.
38	Bertha G.	53	155—180 K.	0,258	Mittelgroß, asthenisch. Mitralstenose, gut kompensiert.
39	Heinrich St.	55	155—170 K.	0,25	Apoplexie.
40	August H.	55	150—160 K.	0,19	Dick, rot, gedrungen. Apoplexie.
41	Frieda F.	59	200—220 K.	0,17	Klein, gedrungen.
42	August St.	53	200—220 K.	0,31	Rot, gedrungen. Apoplexie. Blei!
43	Otto Ö.	57	160—200 K.	0,124	Kräftig, mager. Apoplexie.
44	Georg L.	59	130—175 schw.	0,28	Gedrungen, fett. Arcus senilis. Apoplexie, sehr gering Dekompensation.
45	Otto P.	51	200—230 K.	0,21 0,264	Mittlerer Körperbau, mäßige Dekompensation.
46	Katharina D.	55	195—200 K.	0,158	Gedrungen, hochgradige Fettsucht. Schwere Dekompensat. mit großen Ödemen.
47	Peter K.	59	150—210 schw.	0,12 0,238 0,168 0,19	Gedrungen, dick, Hypothyreodismus. Schwerste Dekompensation, Arrhythmia perpetua, Serumeiweiß Wert erst 6,2, später 7,8. Mutter † Apoplexie.
48	Paul B.	56	180—220 K.	0,168	Groß, kräftig, fett, starke Dekompensat.
49	Josef H.	56	180—200 K.	0,158	Groß, kräftig. Dekompensat. Arrhythmia perpetua, Bronchopneumonie.

33 Patienten, 18 ♂, 15 ♀, erhöhte Werte 23 mal, normale 8 mal, erniedrigte 1 mal, normale und erhöhte Werte 1 mal.

Im Alter von 60—70 Jahren.

50	Auguste H.	60	150—170 K.	0,302	Hochgradige Fettsucht, Haarlosigkeit, Subfunktion von Ovarien, Schilddrüse, Ekzem.
51	Margarete C.	68	130—200 schw.	0,15	Klein, gedrungen, Hypothyreodismus. Erweichungsherd im Pallidum. Bronchopneumonie.

Tabelle (Fortsetzung). *Im Alter von 60—70 Jahren.*

Nr.	Name	Alter	Blutdruck	Cholesterin	Bemerkungen
52	Monika Sch.	61	160—200 K.	0,246	Rot, kräftig, groß, fett. Diabetes mittleren Grades.
53	Babette E.	69	165—190 K.	0,196 0,298	Rot, gedrungen, fett. Schwindel. Angina pectoris.
54	Karl Fl.	60	145—165—200 schw.	0,22	Rot, mittelgr. Polycythaemie. Pseudourämische Insulte.
55	Friedrich K.	64	180—190 K.	0,352 0,224	Gedrungen, kräftig, schwere Schwindelanfälle.
56	Johanna W.	65	180—200 K.	0,163 0,168	Mittlerer Körperbau.
57	Marie H.	64	130—180—250 schw.	0,09	Dick, fett, gedrungen. Apoplexie.
58	Georg G.	65	170—180 K.	0,25	Gedrungen, kräftig, rot, sehr geringe Dekompensation. Zwei Brüder † Apoplexie.
59	Marie V.	64	135—170 schw.	0,214 0,36	Rot, mittlerer Körperbau. Ulcus ventriculi seit einem Jahr.
60	Pauline H.	69	140—165—205 schw.	0,225 0,21	Mager, blaß, Kopfschmerzen, Schwindel ++.
61	Georg H.	60	135—170 schw.	0,214	Mittel, gedrungen, leichte Dekompensation, Angina pectoris.
62	Bianka R.	67	170—200 schw.	0,22	Mittel, Schwindelanfälle ++ mit Kollaps.
63	Georg K.	65	135—200 schw.	0,15	Kräftig, mager. Schwindel ++, Arcus senilis.
64	Wenzel M.	65	160—190 K.	0,124	Mittlerer Körperbau.
65	Anna Schr.	69	155—180 K.	0,237	Gedrungen, fett. Apoplexie.
66	Andreas L.	70	160—200 K.	0,1 0,11 0,075	Groß, kräftig, Kachexie. Apoplexie.
67	Georg Sch.	62	150—195 K.	0,18	Gedrungen, mager. Magencarcinom. Arrhytmia perpetua mit geringen Ödemen.
68	Friedrich W.	66	155—190 K.	0,144	Groß, kräftig, fett, schwere Dekompensation mit großen Ödemen.

19 Patienten, 9 ♂, 10 ♀, erhöhte Werte 11 mal, normale 6 mal, erniedrigte 2 mal.

Tabelle (Fortsetzung). *Im Alter von über 70 Jahren.*

Nr.	Name	Alter	Blutdruck	Cholesterin	Bemerkungen
69	Johann F.	72	140—180—210 schw.	0,266	Mittel, kräftig. Erweichungsherd.
70	Christine D.	75	140—180 K.	0,294	Mager, reduzierter Ernährungszustand. Apoplexie.
71	Luise Sch.	75	160—190 K.	0,24 0,25	Mager, klein, rot.
72	Wilhelmine F.	71	190 K.	0,256	Rot, mittelgroß, mager.
73	Katharina S.	71	170—240 K.	0,306	Klein, mittel. Vater und Mutter † Apoplexie.
74	Susanne H.	71	160—180 K.	0,224	Rot, gedrungen, fett.
75	Anna E.	71	130—180 schw.	0,25	Mager, zart. Apoplexie.
76	Sebastian G.	72	185—210 K.	0,15 0,15 0,179 0,192 0,244 0,22	Groß, kräftig, mager. Arcus senilis. Apoplexie.
77	Johannes M.	71	180—200 schw.	0,134	Sehr abgemagert. Arcus senilis. Blutdruck sinkend 130.
78	Georg K.	74	140—190 schw.	0,11	Mittel. Dekompensation mit Ödemen.
79	Wilhelm M.	73	140—190 K.	0,174	Mittel. Dekompensation mit Ödemen. Arrhytmia absuluta.
80	Marie V.	74	180—200 K.	0,136 0,144 0,15	Mager, rachektisch, leichte Dekompensation. Apoplexie.

12 Patienten, 5 ♂, 7 ♀, erhöhte Werte 7 mal, normale 3 mal, verminderte 1 mal, normale und erhöhte 1 mal.

im Alter von 50—60 Jahren bei 33 Patienten 23 mal erhöhte Werte, 8 mal normale, 1 mal erniedrigte Werte und 1 mal normale und erhöhte Werte;

im Alter von 60—70 Jahren bei 19 Patienten 11 mal erhöhte Werte, normale 6 mal, erniedrigte 2 mal;

im Alter über 70 Jahre bei 12 Patienten erhöhte Werte 7 mal, normale 3 mal, verminderte 1 mal, normal und erhöht 1 mal.

In diesen 80 Fällen von genuiner Hypertension bei 43 Frauen und 37 Männern findet sich der Cholesteringehalt demnach 53 mal vermehrt, 18 mal normal und 5 mal erniedrigt, 4 mal wechselnde Werte zwischen mittleren und erhöhten. Zählt man diese letzten noch zu den Fällen mit

gesteigerten Werten, so findet sich 57 mal eine Hypercholesterinämie, gegenüber 23 Ortho- oder Hypocholesterinämien, das ist in 71,2%. Die erhöhten Werte finden sich nicht nur bei älteren Leuten in späteren Stadien der Erkrankung, wo man an einen Einfluß der arteriosklerotischveränderten Nieren auf den Cholesterinstoffwechsel denken könnte, sondern auch bereits bei den frühest uns bekannt gewordenen Stadien der Erkrankung zwischen 30. und 40. Lebensjahr und zwar hier relativ häufiger im 4. und 5. Lebensjahrzehnt als im 6., 7. und 8.

Die genaue Betrachtung der Patienten mit *erhöhten Werten* zeigt hier als Besonderheiten außerdem: Der Durchschnitt nur der erhöhten Werte beträgt unter Benutzung der gefundenen Höchstzahlen und bei Weglassung eines Falles von sichtbarer Lipämie im 4. Dezennium 0,226, im 5. 0,242, im 6. 0,266, im 7. 0,249. Die Cholesterinerhöhung ist demnach im 4. Dezennium am niedrigsten, liegt dort immerhin noch um 0,046% über der Norm von 0,12—0,18%, bleibt später etwa auf der Höhe von 0,245 im Durchschnitt, also bedeutend und stark ausgeprägt, gut das $1^1/_2$fache der Norm betragend.

Bei der genauen Durchsicht der Tabellen ist auch ersichtlich, daß alle Typen der primären Hypertoniker nicht nur die Fettsüchtigen, nicht nur der gedrungene kräftige rotwangige Typus apoplecticus, oft ähnlich den Pykniker *Kretschmers*, sondern auch die selteneren schlanken, mehr zur sog. asthenischen Konstitutionsform gehörigen Menschen mit genuiner Hypertonie diese Hypercholesterinämie aufweisen. Ebenso geht es auch bei der mit dieser Fragestellung erfolgten Durchsicht unseres Materiales hervor, daß die Einseitigkeit, mit der *Vollhard* die roten von den blassen Hypertonien scheiden will, hier nicht ganz zu Recht besteht. Die Hypertonien der sekundären Schrumpfnieren sind sehr oft blaß infolge der sekundären Anämie, bei der akuten Glomerulonephritis bisweilen auch ohne Ödeme durch eine capillarmikroskopisch manchmal gut feststellbare, später wieder weichende Verengerung auch der kleinsten Gefäße im Sinne *Vollhards*. Bei der genuinen Hypertonie mischen sich zu den häufigen Roten viele von normaler oder blasser Gesichtsfarbe. Ob die Röte dann nicht oft weniger Erzeugnis von Vasomotorentätigkeit wie einer Plethora vera mit einer mehr oder minder ausgeprägten Polycythämie sein kann, sei als kurze Bemerkung nur in die Debatte geworfen.

Die genaue Betrachtung der Patienten *mit nicht erhöhten* Werten zeigt als Besonderheiten folgendes:

Unter 5 *Hypocholesterinämien* finden sich 2 mal Pat. mit hochgradiger Abmagerung (Nr. 10, 66), einmal eine Dekompensation mit starken Ödemen (78), einmal Fettsucht und Apoplexie (57), einmal ist nur eine mittlere Magerkeit (28) bemerkenswert.

Unter *18 Orthocholesterinämien* sind 7 ausgesprochene Dekompensationen (46, 48, 49, 67, 68, 79, 80), zweimal mit Arrhythmia totalis, einmal mit Kachexie

verbunden, zweimal waren es auffallend abgemagerte Leute (66, 77), zweimal war eine schwere Infektionskrankheit begleitend da, eine Lungentuberkulose mit Pleuraempyem (31) und eine Bronchopneumonie (51), einmal waren Basedow-Symptome im Konstitutionstyp angedeutet, zweimal war eine ausgesprochene Fettsucht und Apoplexie zu bemerken, bei dem Rest von 5 Fällen war außer einer Apoplexie bei 2 nichts Besonderes feststellbar.

Den Erfahrungen der Literatur entspricht es, daß starke *Kachexie und Infektionskrankheiten* herabgesetzte Blutcholesterinwerte aufweisen, so ist auch hier ein solches Absinken in den in Betracht kommenden 6—7 Fällen eines vielleicht früher höheren Standes möglich. Sehr wichtig und interessant ist die Feststellung, daß derartig oft, 8 mal, *die schwere Dekompensation mit einem normalen oder niedrigen Cholesterinwert verbunden auftritt bei den Hypertonien*, leichte Dekompensation waren im Gegenteil dazu 4 mal mit erhöhtem Blutcholesterinwerten verknüpft, Gedanken wie Wegfall tonogener Einwirkungen früher erhöhter Cholesterinwerte auf den Herzmuskel und Wegfall früherer stärkerer Abdichtung in der Capillarwand und daher Dekompensation und Ödembereitschaft drängen sich auf und reizen zur Verfolgung.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch, daß trotz der großen Häufigkeit starker angiospastischer Beschwerden, die am Herzen als Angina pectoris und dem Gehirn als Schwindelanfälle und andere Störungen auftreten, bei Hypertonikern, die zur schweren Dekompensation neigenden Fälle in unserem Material solche Beschwerden nur sehr selten in der Annamnese angeben, trotz eines allgemeinen Hypertonus kommt es bei den zu schwerer Dekompensation disponierten Kranken anscheinend seltener zu stärkeren Konstriktionen in einzelnen Gefäßgebieten. Die Serumeiweißwerte waren bei den schwer Dekompensierten im allgemeinen nicht wesentlich herabgesetzt, so daß eine ja auch sonst bei reiner Dekompensation selten beobachtete Hydrämie nicht eine wesentliche Ursache für die niedrigen Cholesterinwerte abgeben konnte. In einem Falle wurden die Cholesterinwerte während der hochgradigen Dekompensation und später verfolgt. Hier ergaben sich recht schwankende Werte zwischen 0,12 g-% bei hochgradiger Dekompensation mit hier allerdings etwas erniedrigten Serumeiweißgehalt von 6,2 bis später auf 0,238 und 0,19 g-% ansteigend bei dann höherem Serumeiweißwert von 7,9. Die Tatsache, daß schwere Dekompensationen begleitet zu sein pflegen bei essentieller Hypertonie von niedrigen oder normal hohen Cholesterinwerten, scheint darnach festzustehen, sie läßt durchaus die Möglichkeit offen, daß dieser niedrige Stand wie in dem angeführten genauer verfolgten Einzelfalle nur ein zeitweiser ist.

Nach Abzug dieser Gruppe von kachektischen und Infektionskranken und der schwer Dekompensierten bleiben nur noch 9 Patienten unter 80 essentiellen Hypercholesterinämien, wo nicht ein leicht erkennbarer

Grund für die Möglichkeit des Absinkens eines früher erhöhten Cholesterinspiegels sich entdecken läßt, das wäre nur in 11%. Kurz nach der ersten vorläufigen Mitteilung über diese Untersuchungen auf dem Internisten-Kongreß 1924[1]) erschien eine größere Reihenuntersuchung von *Pribram* und *Klein* über den Cholesteringehalt des Blutserums bei arteriosklerotischem Hochdruck, die bei 47 reinen Hypertensionen und 9 malignen Schrumpfnieren angestellt worden ist. Es fanden sich unter den 47: 38 erhöhte, 11 mal normale zum Teil an der unteren Grenze der Norm, unter 9 malignen Sklerosen 7 zeitweise erhöhte, 2 nicht erhöhte.

Also auch sie finden in völliger Übereinstimmung mit unseren Befunden Hypercholesterinämie bei der überwiegenden Mehrzahl der primären Hypertonien. Auch bei ihnen fehlt dieselbe bei den meisten Fällen von stärkerer kardialer Insuffizienz mit Stauungsödem und bei hochgradiger allgemeiner Kachexie. Bei Fällen von maligner Sklerose mit erhöhtem Reststickstoffgehalt im Blute war der Cholesteringehalt bei ihnen ganz besonders erhöht, Schwankungen im Cholesterinspiegel im Sinne des Absteigens von erhöhten Werten zu niedrigen, z. B. von 0,308 auf 0,132 und 0,278 auf 0,174 beim Eintritt von kardialer Insuffizienz, stärkerer Niereninsuffizienz mit Anämie und Kachexie wurden festgestellt. Dieses Absinken ist meines Erachtens für die Frage der Bedeutung des Cholesterins als ätiologischen Faktors sehr bedeutsam und spricht in dem oben angeführten Sinne. Wichtig ist auch, daß zwei jugendliche essentielle Hypertonien auch in dieser Arbeit recht hohe Cholesterinwerte aufweisen, eine 23jährige mit 170—230 maximalem Druck 0,192, ein 25jähriger mit Apoplexie 0,235 g%.

Die Tatsachen: Hypercholesterinämie und genuiner arterieller Hochdruck sind meist miteinander verknüpft, der erhöhte Cholesterinwert findet sich bereits im früheren Lebensalter bei dieser Erkrankung, eine arteriosklerotische Schrumpfniere kann daher nicht seine Ursache sein, ein niedriger Cholesterinwert tritt ein bei starker Dekompensation, bei Kachexie, manchmal auch bei hochgradiger Niereninsuffizienz — dürften danach genügend gesichert sein.

Die Cholesterinwerte des Blutserums bei primärer Nierenerkrankung und bei Nephrosen.

Wie sind die Cholesterinwerte bei den mit ausgesprochen primärer Nierenerkrankung einhergehenden Hypertensionen und bei verschiedenen anderen Typen der Nierenerkrankung? Diese Übersicht über unser Material gebe Bescheid.

[1]) Die geringe Differenz, in den hier angeführten Zahlen zu den auf dem Kongreß mitgeteilten erklärt sich dadurch, daß bei der genauen Durchsicht der Krankenblätter eine Anzahl der mir als primärer Hochdruck angegebenen Kranken sich nicht als genuine Hypertensionen sondern als sekundäre Schrumpfnieren herausstellten.

Tabelle. *Serum-Cholesteringehalt bei Nephritiden verschiedener Art und Nephrosen.*

Nr.	Name	Alter	Blutdruck	Cholesterin	Bemerkungen
1	Adam B.	54	170—180 K.	0,146 0,134	Sek. Schrumpfniere. Sek. Anämie 3,45 Mill.
2	Ludwig G.	48	165—180 K.	0,206 0,204	Sek. Schrumpfniere, chron. Arthritis. R. N. 28 mg/%.
3	Georg B.	34	155—170 K.	0,174	Sek. Schrumpfniere. Beginnende Dekompensation. R. N. 30 mg/%.
4	Johann B.	43	190 K.	0,134	Chron. Glomerulonephritis. Alb. 2 bis 10 ‰. R. N. 27 mg/%.
5	KunigundeW.	28	150—200 K.	0,15 0,158 0,26	Subakute Glomerulonephritis. R. N. 32 mg/%. Bei Blutdruckanstieg auf 200 von 160 Cholestrin 0,26.
6	Anna Sch.	42	130 K.	0,16	Subakute Glomerulonephritis. R. N. 26 mg/%.
7	Eberhard A.	35	185—205 K.	0,176	Sek. Schrumpfniere. R. N. 53 mg/%. Urämie. Sek. Anämie.
8	Frieda A.	27	110—145—180 schw.	0,184	Chron. Glomerulonephritis, Urämie. R. N. 28 mg/%.
9	Maria M.	60	180—200 K.	0,106	Sek. Schrumpfniere, Ödeme, Urämie. R. N. 117 mg/%. Sek. Anämie.
10	Maria A.	19	140—180 K.	0,144	Sek. Schrumpfniere, Urämie. R. N. 132 mg/%. Sek. Anämie.
11	Margarete H.	64	180—190 K.	0,2	Sek. Schrumpfniere, Urämie. R. N. 35 mg/%.
12	Hans H.	26	170 K.	0,14	Sepsis mit Eudocarditis u. Glomerulonephritis.
13	Johannes L.	45	130—185 schw.	0,15 0,14	Akute Glomerulonephritis. R. N. 108 mg/%.
14	Flora K.	23	120—140	0,2	Subakute Glomerulonephritis.
15	August K.	75	170—200 K.	0,144 0,144	Maligne, genuine Schrumpfniere. R. N. 102 mg/%.
16	Heinrich L.	55	190—200 K.	0,25	Maligne, genuine Schrumpfniere. R. N. 57 mg/%. Alb. 1—2 ‰.
17	Johann H.	55	180—225 K.	0,11	Maligne genuine Schrumpfniere, Urämie. R. N. 45 mg/%.
18	Josef Ph.	24	115—120 K.	0,43 0,37 0,62	Hydropische Verlaufsform der chron. Glomerulonephritis, Ödeme ++, Alb. 10—12 ‰. R. N. 30 mg/%.
19	Else M.	39	100—105 K.	0,264	Luetische Nephrose mäßigen Grades.
20	Paul M.	29	115 K.	0,25	Nephrose bei Lungentuberkulose.
21	Walter L.	35	105—110 K.	0,252	Nephr. bei Lungentbk., Pleuraempyem.
22	Heinrich D.	26	110 K.	0,284	Amyloidnephrose bei Hüftgelenkstbk.
23	Georg Sch.	21	110 K.	0,27	Amyloidnephrose bei Weichteiltbk. am Oberschenkel.
24	Marie Sch.	28	135—165—185 schw.	0,346	Sek. Schrumpfniere nach Schwangerschaftsnephritis.
25	Auguste H.	26	160—180 K.	0,230	Schwangerschaftsnephritis, Eklampsie 11 Tage pest partunc.
26	Wilhelmine H.	22	140—175 K.	0,52	Eklampsie, schwere Schwangerschaftsnephritis 2 Tage p. p.
27	Josefine K.	24	145—165	0,466	Schwangerschaftsnephritis 1 Tag p. p.

Die Resultate stimmen durchaus mit dem überein, was in dem bereits oben angeführten Schrifttum niedergelegt worden ist: Je mehr das Bild einer Nephrose mit großen Eiweißmengen im Urin, ausgedehnten Ödemen, nicht erhöhtem Blutdruck, rein oder verbunden mit einer Glomerulonephritis, den Krankheitsprozeß beherrscht, desto deutlicher ist der Anstieg des Gesamtcholesterins im Blutserum vorhanden (s. Nr.18, 19, 20, 21, 22, 23), auch die Schwangerschaftsparenchymschädigungen (Nr. 24, 25, 26, 27), zum Teil mit Eklampsie verbundenen, zeigen lange nachdem schon der physiologische Cholesterinabfall nach der Geburt im Serum zu erwarten gewesen wäre, sehr beträchtlich erhöhte Werte[1]). Die sog. malignen genuinen Schrumpfnieren (15, 16, 17) haben 1 mal erhöhte, 1 mal mittlere und 1 mal erniedrigte Werte.

Die Gruppe der Glomerulonephritiden zeigt in ihrem ganzen klinischen und zeitlichen Verlauf nie eine Neigung zu einer sehr ausgesprochenen Cholesterinerhöhung, die geringen Anstiege, die bei Nr. 2, 8, 11 und 14 vorhanden sind gegenüber Nr. 1, 3, 4, 6, 7, 9, 10, 12 und 13 bewegen sich zwischen 0,184 und 0, 206, irgend eine gleichbleibende Beziehung läßt sich zwischen Blutdruckerhöhung und Cholesterinwerten hier nicht feststellen, ganz in Übereinstimmung mit den Befunden von *Chauffard* und seiner Schule, *Stepp*, *Port* u. a. Nur in einem Falle schien eine *Kombination* zweier Wirkungen vorzuliegen:

Bei Fall 5, einem 28jährigen, etwas debilen Dienstmädchen, wo in der Anamnese vor 2 Jahren eine typische Glomerulonephritis bestand und bei normaler Reststickstoff- und Harnsäurewerten im Blutserum stets eine gute Konzentrationsfähigkeit und Ausscheidung der Nieren sich feststellen ließ mit nun wieder einwandfrei befundenem Sediment, war bei einem schnell erfolgenden Anstieg des genau verfolgten Blutdruckes von 150 : 160 mm Hg auf 200 mm Hg im Maximum mit gleichzeitig stark einsetzenden Hypertoniebeschwerden am Herzen und Hirn, Kopfschmerzen, Schwindel-Ohnmachtsanfälle, ein gleichzeitig recht erheblicher Anstieg der Cholesterinwerte auf 0,26 g gegen 0,15 und 0,158 bei vorhergehenden Untersuchungen zu finden, hier war eine Sensibilisierung der Hypertension durch das Cholesterin gerade wegen der jetzt fehlenden Nierenerscheinungen, also wohl eine Summation zweier Wirkungen der sonst bei der Glomerulonephritis Blutdruck steigernden (vgl. *Huelse*) und des Cholesterins m. E. anzunehmen.

Cholesterinstoffwechsel und Blutdruckerhöhung scheinen demnach im allgemeinen bei den verschiedenen Stadien der Glomerulonephritis nicht in irgendwelchen Wechselbeziehungen zu stehen. In Übereinstimmung mit der *Vollhard*schen Schule, *Hülse*, sollen andere Stoffe, peptonartige retinierte Eiweißabbauprodukte oder biogene sympathicomimetisch wirkende Amine, wie sie *Barger* und *Dale* unter den höheren Gliedern der Alkylamine und den Phenylalkülaminen fanden, hier die Ursache abgeben im Gegensatz zur genuinen Hypertonie.

---

[1]) Das Material zu dieser Untersuchung verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Kollegen *Ensinger* von der Frauenklinik (Geh. Rat *Seitz*).

Die Gruppe von Erkrankungen, die trotz Hypercholesterinämie keine Disposition zu arteriellem Hochdruck zeigen.

Es erhebt sich als wichtigste Bemerkung gegen die Annahme einer engen Beziehung zwischen arteriellem Hochdruck und Cholesterinvermehrung im Blute der Einwand: die bekannte und hier wieder bestätigte hochgradige Hypercholesterinämie der Nephrose geht nie einher mit Hypertension. Dieser Einwurf verlangt einigermaßen exakt wiederlegt zu werden oder die hier vertretene Auffassung bleibt eine Theorie ohne Stützen.

Unsere Kenntnis über den Cholesterinstoffwechsel, seine Verknüpfung mit dem Lipoid und Fettstoffwechsel im Ganzen sind noch zu wenig geklärt, um über das Wesen der verschiedenen Gruppen der Hypercholesterinämie, denn um solche handelt es sich mit größter Wahrscheinlichkeit, genau unterrichtet zu sein. *Die Art der Hypercholesterinämie der Nephrotiker scheint mir durch verschiedene Eigenschaften scharf geschieden zu sein von der der genuinen Hypertension.*

1. *Stepp* fand, daß die Nephrosehypercholesterinämie beim Entwässern der Kranken z. B. mit Harnstoff zu normalen Werten zurückkehrte, etwa von 0,5 g-% auf 0,168 g-%. *Gross* konnte ebenfalls diesen Befund des öfteren erheben. Diese Änderung der Cholesterinkurve mit dem Wassergehalt des Organismus wurde auch jüngst genauer verfolgt von *Heilig* und *Lederer*, bei starkem Ödem durch Nierenamyloidose und bei kardial Dekompensierten konnten sie ebenfalls feststellen, daß die Pharmaka, die zu einer Wasserverarmung des Organismus führen, die Cholesterinwerte des Blutserums absinken lassen. Der *hohe Cholesteringehalt des Blutserums der Nephrotiker ist danach durchaus kein fixierter*, bei der Entwässerung kehrt er oft zu normalen Werten zurück; er verhält sich also völlig entgegengesetzt wie bei der essentiellen Hypertension, wo zu normalen Zeiten ohne Ödem hohe Cholesterinwerte charakteristisch sind und zu Zeiten einer mit starkem Ödem einhergehenden Dekompensation normale oder erniedrigte Cholesterinwerte, die nach Beseitigung des Ödems wieder überhöht ansteigen können.

Der Entstehungsmechanismus beider Hypercholesterinämien muß wohl ein völlig entgegengesetzter sein. Die von *Stepp* mitgeteilte Beobachtung, daß nach Nephrektomie beim Hunde, der Cholesteringehalt des Blutes auf das Doppelte steigt, zeigt bereits eine Möglichkeit weiterer Untersuchung. *Stasiak* der im Verlaufe experimenteller Nierenerkrankungen durch Kantharidin, Urannitrat oder Sublimat eine Hypercholesterinämie fand, die auch bei fett- und cholesterinfreier Ernährung der Versuchstiere auftrat, und durch Verfolgung des Bikarbonatgehaltes des Blutes und des Harnbefundes glaubt ausschließen zu können, daß die Cholesterinvermehrung eine Folge der Acidose bei der Nierenerkrankung sei (*Bloor*) oder der direkten Schädigung der Nierenzellen

glaubt daher an eine anderweitige lipoide Degeneration im Organismus als Ursache dieser Hypercholesterinämie. Eine Auffassung, die an eine Mobilisation des Cholesterin innerhalb des Organismus vielleicht infolge einer ausgedehnten Zellmembranschädigung mit wiedereintretender Fixation nach Ausschwemmung der Ödeme denkt, scheint mir den mitgeteilten Tatsachen eher gerecht zu werden wie die Annahme einer Resorption aus der parenchymatös erkrankten Niere ins Blut.

2. Völlig *entgegengesetzt* verhalten sich auch Nephrose und genuine Hypertension *im Wasserhaushalt*. Nach *Vollhard* wird das Krankheitsbild der klassischen Nephrose beherrscht von der Wassersucht. Der eigenartigen chemischen Zusammensetzung der Ödemflüssigkeit mit einem dauernd ganz niedrigen unter 0,1% befindlichen Eiweißgehalt (*Vollhard, Beckmann, Kisch* u. a.), ähnlich dem Amyloidödem und den Kriegsödemen, entspricht die Verarmung des Blutes an Eiweiß, die nicht immer in den ersten Stadien der Erkrankung (*Vollhard-Keller, Nonnenbruch*), aber später monate- und jahrelang mit einer Hypalbuminose von 4,5—5,5% Eiweiß (*Veil*) — diese scheint allerdings teilweise vorgetäuscht zu sein durch die starke Vermehrung des bei der Bestimmung im Serum aus der Blutflüssigkeit bereits ausgefallenen Fibrinogens (*Rusznyak, Kollert*) — und einem besonders niedrigen Gehalt des Blutes an molekularen Substanzen überhaupt einhergehen. So findet *Beckmann* Gefrierpunktserniedrigung bis 0,50, die Menge des gesamten Plasmaproteins ist dabei stark herabgesetzt (*Seyderhelm* und *Lampe*). Schädigung der „interstitiellen Momente" (*Achard*) im Sinne einer ausgedehnten Gewebsstörung des ganzen Organismus mit gesteigerter Neigung zu kolloidaler Quellung des Gewebes (*W. Hülse, Munk, W. Frey, Beckmann*) ist also Voraussetzung dieser Art von Ödementstehung im Gegensatz zu den eiweißreichen Ödemen der Glomerulonephritis als Zeichen ausgedehnter Capillarschädigung und den mit mittlerem Eiweißgehalt einhergehendem mehr mechanisch bedingtem Stauungshydrops. Die Cholesterinanreicherung findet demnach statt bei der Nephrose in einer eiweißärmeren und in ihren Bestandteilen von der Albuminseite zur Globulin- und Fibrinogenseite verschobenen Blutflüssigkeit und in einem Organismus mit stark gesteigerter Ödem- und Quellungsbereitschaft der Ödeme.

In ganz anderem Milieu besteht die Hypercholesterinämie bei der essentiellen Hypertonie: Hier hohe Serumeiweißwerte häufig ein wenig oberhalb der oberen Grenze der Norm. (*Veil, Kisch* u. a.) Häufig eine geringe Erhöhung der Hämoglobin- und Erythrocytenwerte, keine Ödemneigung außer am Ende des pathologischen Entwicklungsablaufes bei cardialer oder renaler Dekompensation, also zu einem Zeitpunkt, wo die für die erste entscheidende Entwickelung und Fixierung des Hypertonus in Betracht kommende Periode abgelaufen ist. Es sei

verwiesen auf die Untersuchung und Auseinandersetzung über den Einfluß der Albuminverdünnung an den Arterienstreifen bei unseren Modellversuchen trotz gleichbleibender Cholesterinmenge der Suspension, die zeigten, daß einer Verdünnung der Eiweißlösung eine schwächere Arterienstreifenkontraktion entsprach und daß die physikalisch-chemischen Bedingungen zur Abgabe des Cholesterin an die Gefäßwand dann verschlechtert sind. Es sei ferner verwiesen auf die anders gearteten osmotischen Verhältnisse zwischen Blutflüssigkeit, Gefäßwand und Gewebe bei dem verdünnten Nephrosenblut und beim eingedickten Hypertonikerblut, und es sei schließlich erinnert an die Abhängigkeit des Quellungsverhältnisses des Bindegewebes vom Blut, seinem mechanischen Druck, dem Gehalt an H- und OH-Ionen, Serumeiweiß, Salzen und nichtelektrolyten in den schönen Untersuchungen *Schades*, um schließlich das letzte Glied dieser Gedankenreihe zu knüpfen.

Hydrämie, sehr eiweißarmes Ödem, hochgradige Quellungsneigung der Gewebe und vor allem des Bindegewebes, lassen die wesentliche theoretische Voraussetzung für die Entstehung des Hypertonus durch das Cholesterin nicht zu, nämlich erhöhte Adsorption desselben in den Gefäßwandmuskeln und Bereitschaft zu starker Entquellung derselben.

3. Ein Befund, der bei Gelegenheit der Sektion eines der oben angeführten Fälle von Amyloidnephrose mit einer Hypercholesterinämie erhoben werden konnte, sei zur Demonstration der letzten Ausführung kurz mitgeteilt:

Trotz der monatelang bestehenden Ödeme mit einer dementsprechend dauernd anzunehmenden starken Hypercholesterinämie fand sich keine Spur von atheromatösen Veränderungen in der Intima der großen und mittleren Arterien des 25jährigen Pat. Die Intima war überall spiegelnd, glatt, zart. Die Liebenswürdigkeit der Herren Professoren *Fischer* und *Goldschmidt* vom Pathologischen Institut gestattete mir an einer Arterie, es wurde dazu stets die Arteria axillaris gewählt, mit einem anschließenden Stück der Brachialis, eine Cholesterinmengenbestimmung zu machen. Der Befund 0,134 g-% zeigte mit diesem niedrigen Wert einen großen Unterschied zwischen ihr und den auch makroskopisch nur selten vereinzelte kleinste gelbe Streifchen, sonst keine groben Veränderungen aufweisenden Arteriae axillares einer Reihe von Hypertensionen bei genuiner Schrumpfniere oder Glomerulonephritiden.

Nur bei einer alten Frau mit genuiner Schrumpfniere und schwankendem Hypertonus von 130—180, Erweichungsherden im Gehirn und einer Hypocholesterinämie im Blut von 0,09 fanden sich gleichniedrige Werte 0,134, vielleicht infolge der Hypocholesterinämie, die bedingt sein konnte durch eine Bronchopneumonie.

Dieses Untersuchungsresultat zeigt, wie trotz des dauernd hohen Cholesteringehaltes des Nephrotikerblutes die physikalisch-chemischen Verhältnisse des Blutes und der Gewebe hierbei eine *gesteigerte Aufnahme von Cholesterin in die Arterienwand* im Gegensatz zur primären Hypertonie *verhindern*. Dies ist ein Punkt, der meines Erachtens bei den bisherigen Untersuchungen über die Arteriosklerosegenese noch

Cholesteringehalt der Arteria axillaris

Nr., Name und Alter	Cholesteringehalt des Serums	Cholesteringehalt der Arterie	Diagnose
1. Sch., m. 21 Jahre	0,27	0,134	Amyloidnephrose, Weichteil-Tbc. am rechtenOberschenkel. Bl.-Dr. 110.
2. H., w., 64 Jahre	0,09	0,134	Genuine Schrumpfniere, Erweichungsherd. Bronchopneumonie. Bl.-Dr. 130—180.
3. A., w., 19 Jahre	0,144	0,156	Chron. Glomerulonephritis. Urämie. Bl.-Dr. 140—170.
4. St., m., 26 Jahre	0,14	0,158	Sepsis. Glomerulonephritis. Bl.-Dr. 170—190.
5. W., w., 55 Jahre	0,22	0,24	Genuine Schrumpfniere. Apoplexie. Bl.-Dr. 180—200.
6. W., m., 36 Jahre	0,215	0,406	Genuine Schrumpfniere. Urämie. Bl.-Dr. 200.
7. T., m., 51 Jahre	0,224	0,264	Genuine Schrumpfniere. Apoplexie. Bl.-Dr. 180.
8. St., w., 62 Jahre	0,23	0,334	Genuine Schrumpfniere. Erweichungsherd. Bl.-Dr. 210.

nicht genügend Berücksichtigung gefunden hat, es soll später auf diese interessanten Fragen eingegangen werden. Sogar die bei den Glomerulonephritiden gefundenen Mengen in der Gefäßwand stellen trotz normalen Cholesteringehaltes im Blutserum in dieser höhere Werte dar als beim Nephrotiker. Die zum Teil recht hohen Zahlen bei genuiner Hypertension zeigen das dauernd hohe Angebot an aufnahmefähigen Cholesterien an die Gefäßwand, ob sich dabei auch an der Muscularis allein eine chemisch faßbare Vermehrung finden ließe, darüber lassen unsere Untersuchungen kein Urteil zu, es stand dafür nicht genügend Material zur Verfügung, um an der freipräparierten Media diese Bestimmungen zu machen. Die hier gefundenen Gesamtwerte der ganzen Gefäßwand bei den von Hypercholesterinämie begleitenden Hypertensionen entsprechen unseren experimentellen Erfahrungen über die Cholesterinvermehrung an den in entsprechender Lösung suspendierten Arterienstreifen.

4. Die geringe Neigung zur Abgabe des Blutcholesterins an die Gefäßwand wird begründet sein in den physikalisch-chemischen Verhältnissen des Blutes, seiner Fähigkeit, Schutzkolloide für das Cholesterin zu bilden, der Mengenverteilung von verestertem und freiem Cholesterin und seinem Gehalt an Elektrolyten. Ausgedehnte Untersuchungen, die auch den Gehalt von Lecithin, Neutralfett mit berücksichtigen müßten, würden hier vielleicht weitgehende Unterschiede der verschiedenen Hypercholesterinämien aufdecken. Ein Hinweis auf die stark

veränderten physikalischchemischen Verhältnisse des Blutes bei Nephrosen liefert uns die Bestimmung in der *Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit* nach der *Linzenmeyer*schen Methode: Diese ist bei 3 Patienten mit Amyloidnephrose und einem Patienten mit Nephrose bei Lungen-Tbc. ganz hochgradig beschleunigt: 6 Min., 7, 8 und 9 Min., während bei einer Anzahl von genuinen Hypertensionen ohne deutliche Nierenbeteiligung wohl auch eine schnellere Senkung da ist mit 51, 52, 55, 57, 85 Min., aber lange nicht in dem Maße wie bei der Nephrose. Es ist hier nicht der Ort, erschöpfend auf die theoretischen Grundlagen der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit einzugehen, wie sie von *Farrhäus* und der *Höber*schen Schule eingehend studiert sind. Wesentlich scheint darnach zu sein die Mengenverschiebung der Bluteiweißkörper von den Albuminen zu den Globulinen und zum Fibrinogen und nach den *Kürten*schen Untersuchungen anscheinend auch der Cholesteringehalt des Blutes. Dieses letzte Moment könnte beim Hypertonus eine Rolle spielen; der starke Unterschied zwischen Nephrose- und Hypertonikerblut hängt jedoch im wesentlichen mit dem starken Gehalt des ersten an Fibrinogen und Globulin zusammen.

5. Die funktionelle Prüfung des Blutdrucks mit Adrenalin bei genuiner Hypertension und bei Nephrosen.

Die mangelnde Konstanz der Hypercholesterinämie bei der Nephrose, die Hydrämie, die gesteigerte Quellungsbereitschaft der Gewebe bei dieser Erkrankung, die mangelnde Aufnahme des Cholesterins in die Gefäßwand, die hochgradig beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit bieten zusammen eine Reihe von Tatsachen, die zu den Begleitumständen der Hypercholesterinämie beim Hypertoniker in völligem Gegensatz stehen. Doch entscheidend bleibt bei den experimentellen Grundlagen dieser Untersuchungen die Nachprüfung jener Voraussetzung auch in der Klinik, daß im Cholesterin zwar nicht ein direkt gefäßkontrahierendes Mittel zu erblicken sei, aber ein ausgesprochener Sensibilisator für andere gefäßkontrahierende Substanzen, z. B. das Adernalin.

Die funktionelle Prüfung mit diesem oder Suprarenin erschien daher sowohl für Nephrosen wie für essentielle Hypertensionen notwendig. Sie ergab folgende Resultate bei der Anwendung der intravenösen Injektionsmethode nach *Csepai*, *Fourneth* und *Töth*.

Die 3 untersuchten Nephrosefälle, die letzten in der Tabelle, (2 Amyloidnephrosen, 1 Nephrose bei Lungentuberkulose) reagierten auffallend schwach auf die intravenöse Injektion von Suprarenin (*Höchst*). Bei der üblichen Dosis von $^1/_{100}$ mg stieg der Blutdruck nur 10 mm Hg an, bei der 10fachen Menge auch nur um 10—20 mm Hg im Maximaldruck. Gegenüber der Norm sind das ganz auffallend schwache Reaktionen, sie betragen 15—30 mm bei einem Zentigramm, 40—70 mm Hg bei einem

Tabelle. *Blutdruckreaktion auf intravenöse Suprarenininjektion und auf den Einstich bei 17 primären Hypertensien und 3 Nephrosen.*

Nr.	Name	Alter	Blut-cholesterin	Suprareninreaktion		Stich-reaktion
1.	August Ö.	58	0,124	0,005 mg	160—175	165—180
2.	Georg K.	65	0,15	0,0025 mg	200—220	200—220
3.	Klara F.	50	0,208	0,01 mg	150—165	150—170
4.	Anna L.	71	0,25	0,0025 mg	125—185	165—185
5.	Ludwig G.	48	0,206	0,01 mg	160—190	140—200
6.	Marie U.	64	0,36	0,01 mg	150—195	195
7.	Peter K.	59	0,238	0,01 mg	160—200	165—220
8.	Maria B.	72	0,22	0,005 mg	230—250	230—240
9.	Sebastian G.	72	0,15—0,22	0,005 mg	180—215	180—215
				0,01 mg	190—225	190—200
10.	Anna D.	56	0,22	0,01 mg	180—222	0
11.	Therese G.	58	0,214	0,01 mg	210—240	215—230
12.	Friedrich P.	65		0,01 mg	175—190	175—190
13.	Anna Th.	51	0,224	0,01 mg	185—220	185—205
14.	Therese N.	70		0,01 mg	200—260	200—240
15.	Arthur St.	28	0,16—0,2	0,01 mg	145—180	130—145
16.	Auguste H.	60	0,301	0,01 mg	140—165	140—150
17.	Marie V.	74	0,136		180—205	180—185
18.	Walter L.	35	0,252	0,01 mg	110—120	0
	Nephrose			0,1 mg	110—120	0
19.	Georg Sch.	21	0,27	0,01 mg	110—120	0
	Nephrose			0,1 mg	110—125	
20.	Heinrich W.	26	0,284	0,01 mg	105—115	0
	Nephrose			0,1 mg	100—120	0

Dezigramm der 1promill. Suprareninlösung. Diese 3 Patienten hatten keine oder nur wenig erhöhte fieberhafte Temperatur. Nur bei hohem Fieber in schweren Infektionskrankheiten und bei manchen endokrin Gestörten (Myxödem, Addisson) begegneten wir ähnlich wie die genannten Autoren wieder so geringen Ausschlägen bei intravenöser Injektion von Suprarenin.

Sehr anders reagierten dagegen auf intravenöse Injektion die genuinen Hypertensionen. Die aufgeführte Reihe von 17 Fällen zeigt, wie hier ein deutlicher Blutdruckanstieg oft schon auf kleinste Dosen von $^1/_4$—$^1/_2$ cg erzielt wurde, wie auf $^1/_{100}$ mg Steigerung um 20—30—40 mm Hg die Norm sind. Also durchaus normal, 9mal 15—30 mm Hg, zum Teil sehr eklatant und lebhaft, 8mal 35—60 mm Hg, — sprechen das arterielle Gefäßsystem und das Herz der Hypertoniker auf diesen gleichen Reiz an, der den Nephrotiker kaum stört in 10facher Steigerung. Auch die Pulsbeschleunigung war bei der Nephrose gering im Gegensatz

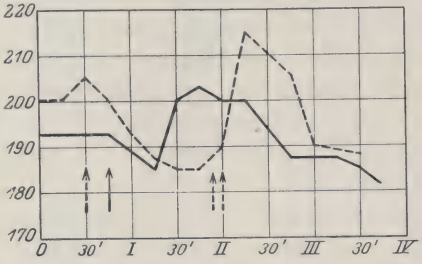
zu den Hypertensionen. *Die Sensibilisierung des Suprarenin findet demnach bei der Hypercholesterinämie der Nephrose nicht statt.* Die oben entwickelten physikalischchemischen Bedingungen lassen diese früher festgestellte Fähigkeit des Cholesterins nicht in Erscheinung treten. Die Ungleichheit der Wirkungen besteht also auch hier.

Über die Feststellung dieses Gegensatzes zwischen den beiden Formen der Hypercholesterinämie hinaus besteht die Wichtigkeit der Festlegung dieser Parallele zwischen den Experimenten am Gefäßstreifen und in der klinischen Untersuchung, daß auch *bei der genuinen Hypertension im allgemeinen mit einer normalen oder oft deutlich erhöhten Adrenalinwirkung auf den Blutdruck zu rechnen ist.*

Diese Feststellung entspricht den im allgemeinen im Schrifttum niedergelegten Erfahrungen, entsprechend den Befunde von *Billigheimer* bei subcutaner Injektion fanden auch *Csépai*, *Fournet* und *Töth* bei wenigen Fällen, *Hetény* und *Sümegi* bei 22 Kranken mit arteriellem Hochdruck verschiedenster Art, darunter 8 mit benigner Nephrosklerose und essentieller Hypertension, eine verstärkte Reaktion. *O. Hess* findet die Adrenalinempfindlichkeit mit gleicher Methodik normal bis stark erhöht mit einem veränderten Kurvenablauf mit besonders starkem Abfall vor oder während des Anstiegs. *Deike* und *Hülse* finden bei allen Formen der Glomerulonephritis und der malignen Sklerose *Vollhards* eine erhöhte Adrenalinempfindlichkeit, bei der essentiellen Hypertonie keine erhöhte. *Kauffmann* hat unter 51 Hypertonikern bei subcutaner Injektion von 1 mg Suprarenin nur 10 mal eine Blutdrucksenkung, darunter bei 22 genuinen 16 mal einen Blutdruckanstieg gesehen, 5 mal fehlende Beeinflussung, 1 mal eine Senkung. Auffallend dagegen ist der Befund von *Kylin*, der allerdings seine Untersuchungen im wesentlichen auf primäre Hypertensionen von labilem Typ also auf die ersten Entwicklungsstadien der Krankheit beschränkt zu haben scheint. Er gibt gerade das Gegenteil an. Er findet eine fast konstante Senkung des Blutdrucks bei 16 Kranken 14 mal.

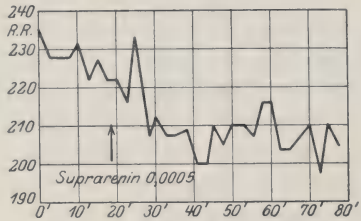
Ebenso wie bei *Hetény* und *Sümegy* konnten auch hier bei sehr geringen Adrenalinmengen, $^1/_4$ cg der 1 promill. Lösung, solche Senkungen vereinzelt beobachtet werden, diese Wirkung ist ja auch nach kleinsten intravenösen Dosen bei Tieren beobachtet (*Elliot* u. a.). *Kauffmann* an unserer Klinik hat sich erst kürzlich eingehend über andere Entstehungsmöglichkeiten dieser auch von ihm allerdings bei der reinen essentiellen Hypertonie nur 1 mal beobachteten inversen Adrenalinwirkung geäußert: Entsprechend den bekannten Untersuchungen von *Kolm* und *Pick* könnte ein veränderter gesteigerter Erregungszustand der vagalen Apparate Ursache sein. Das würde sich allerdings bis zu einem gewissen Grade mit der Auffassung *Kylins* decken. Oder infolge der Feststellung von *Heymann*, daß unter dem Einflusse von Säuren

die Adrenalinwirkung verändert ist und unter Hinweis auf die *Frey*sche Auffassung des essentiellen Hypertonus als eines Säurereflexes der Gefäße auf eine circumscripte Ischämie der Gewebe, denkt er an eine solche Wirkung einer abnormen Ansäuerung der Gewebe.

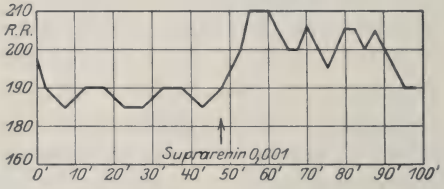


Kurve 1. Intravenöse Suprarenininjektion bei dem gleichen Hypertoniepatienten. ——— ↑ Stich und gleichzeitige Injektion von 0,005 mg; – – – ↑ Stich. ↑↑ Spätere Injektion von 0,005 mg.

Nach eigenen Beobachtungen könnte eine Ursache der Blutdrucksenkung nach Suprarenininjektion nach intravenöser wie nach subcutaner auch die *starke psychogene Beeinflußbarkeit* des Blutdrucks der primären Hypertoniker sein. Diese psychische Beeinflussung des Blutdrucks ist eine der Klinik durchaus geläufige Tatsache (*Moritz, Stricker, E. Weber, Pal, Klemperer* und *Weber*). Beim Hypertoniker können diese Ausschläge oft besonders stark und eklatant sein; diese erhöhte Ansprechbarkeit betont ja auch *Vollhard*, sie ist in jedem Krankenhaus, in dem der Blutdruck täglich genau verfolgt wird, festzustellen durch die oft auffallende Blutdruckdifferenz zwischen der ersten Messung und den späteren. Die instruktiven Blutdruckkurven, wie sie neben *Pal, Ambart, Kylin, Schürer* und *Moog* besonders von *Fahrenkamp* bekanntgegeben und von *Kauffmann* an unserer Klinik weitgehend



Kurve 2. Bei starker Erregung des Patienten mit langsam eintretender Beruhigung.

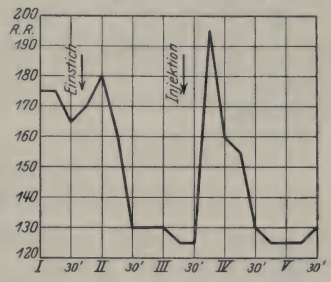


Kurve 3. Bei psychischer Beruhigung des Patienten.

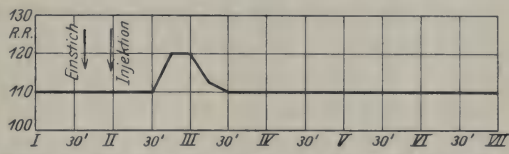
Kurve 2 und 3 Blutdruckkurven mit subcutaner Suprarenininjektion bei einem stark psychisch beeinflußbaren genuinen Hochdruck.

verfolgt worden sind, zeigen oft psychische Mitwirkung als Ursache des Anstiegs dem genauen Beobachter. Die psychische Quote ist sicher auch ein wesentlicher Faktor bei den noch nicht fixierten Hypertensionen für das starke Absinken zur Nachtzeit (*Möller, Katsch* und *Pansdorf, Wiechmann* und *Bamberger*). Mit meinem Lehrer *v. Bergmann* bin ich der Ansicht, daß dauernde psychische Belastung zum Aufbau der Hypertension ein stark mitwirkender Faktor sein kann bei entsprechend Disponierten. Man denke auch an *O. Müllers* schöne Beobachtung.

Diese psychogene Labilität des Blutdrucks, vor allem bei den Kranken mit noch stark schwankender Hypertension, die *Kylin* ja vor allem untersucht hat, führt bei diesen oft dazu, daß beim Anblick der Vorbereitungen zur Blutdruckprüfung mittels Suprarenininjektion der Blutdruck oft vorher schon ganz besonders in die Höhe steigt oder sofort auf den Einstich hoch hinaufspringt. Eine dann im gleichen Zeitpunkt wie der Einstich erfolgende Suprarenininjektion kann infolgedessen leicht zu Täuschungen und einer Kompliziertheit der Kurve führen. Die komplizierten Kurven bei Stich mit gleichzeitiger Adrenalininjektion lassen sich vielleicht verstehen an der Hand der Untersuchungen von *Zondek* und *Ucko*, sowie *Vollmers* über die Zweiphasenwirkung der Hormone. Scheidet man dagegen die psychogene Reaktion der ersten Aufregung wegen der drohenden Injektion aus, indem man 2—5 Min. ruhig weiter mißt und den Blutdruck abklingen läßt, und trennt man dann wieder die Reaktion auf den Einstichschmerz von der Injektion selbst, indem man auch sie wieder abklingen läßt, so erhält man für die Deutung weniger komplizierte, meist nur einen einfachen Anstieg auf das Suprarenin mit sekundärem Absinken verzeichnende Kurven. Diese *Stichreaktion* wurde stets genau miterfaßt und auf der Tabelle mitverzeichnet; man sieht, wie sie an Stärke der Wirkung der kleinen intravenös gegebenen Suprareninmenge oft nicht nachsteht, Ausschläge von 15—20 mm sind dabei die Norm, sie können bis zu 45, 55 und 60 mm steigen, gerade bei den labilen Hypertensionen. Psychogene Überhöhung der Ausgangswerte bei der Messung um 30—40 mm gegenüber der Norm kommen auch durchaus vor, gibt man dann intravenös Suprarenin, so kann dieses bei dem psychogen hochgetriebenen Blutdruck durchaus wirkungslos bleiben, und die Beruhigung des Patienten, die dann auftritt nach Beendigung der drohenden Einspritzung führt zu einer „pseudovagotonischen" Kurve.



Kurve 4. E. Schwankende, genuine Hyptertonie. Psychische Erregungsreaktion von 175, Stichreaktion bis 180, Reaktion auf intravenös 0,01 mg Suprarenin bis 195 mm hg.



Kurve 5. Sch. Amyloid-Nephrose. Fehlende Stichreaktion. Geringe Reaktion auf Suprarenin 0,01 mg intravenös.

Die beigefügten Kurven demonstrieren neben der Adrenalinwirkung die psychogene Reizbarkeit des Blutdrucks bei einer genuinen Hypertension; diese allerdings beim Basedow noch lebhafteren psychogenen Ausschläge sind der gleiche Ausdruck der guten oder gesteigerten Kon-

traktionsbereitschaft der arteriellen Gefäßwand bei der Hypercholesterinämie des Hochdrucks. Die Stichreaktion der Nephrosen war gleich Null, bei den meisten Normalen ist sie geringer wie hier beim Hochdruck; nur bei den Basedowkranken erreicht sie sehr oft so hohe Werte, die psychische Quote täuscht dann oft, wie Dauerblutdruckmessungen uns zeigen, einen nicht vorhandenen Hypertonus vor.

Die Ungleichheit der Wirkung trotz Hypercholesterinämie bei Nephrose und Hypertonus erweist sich auch hier wieder deutlich; bei der Nephrose ist eben ein völlig anderes physikalisch-chemisches Milieu vorhanden.

Weitere Zustände mit Hypercholesterinämie ohne Hypertonus.

Eine zweite ebenfalls unter normalen Bedingungen ohne ausgesprochene Blutdruckerhöhung einhergehende Form der Hypercholesterinämie scheint eine gewisse Verwandtschaft zur Nephrose zu haben, es ist die *in der Gravidität* verkommende. Diese Hypercholesterinämie ist bereits sehr früh, also langdauernd vorhanden. Schon im 4. Monat wurden hier Werte mit 0,208 g %, im 6. mit 0,22, kurz vor der Geburt 0,29 g % Cholesterin gefunden bei Normalen, bis zu 0,466 und 0,52 bei den pathologischen Fällen mit Nierenerkrankung und Eklampsie. Ähnlich wie bei der Nephrose scheint auch hier das Zusammenspiel zwischen Wasserhaushalt und Cholesteringehalt des Blutes den Blutdruck mit zu regieren und das Eintreten eines erhöhten Blutdruckes über den Weg der Beeinflussung der Gefäßwandmuskulatur zu hemmen. Der Kolloidzustand des Organismus in der Schwangerschaft ist sehr weitgehend geändert. Die Vollsaftigkeit des Organismus, die gesteigerte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (*Linzenmeyer* u. a.), die gesteigerte Permeabilität des Nierenfilters für Zucker und Eiweiß sind in diesem Zustand ja bekannte Tatsachen. Die Hydrämie der Schwangeren (*Benda*), die Verschiebung der Bluteiweißkörper vom Albumin zum Globulin und Fibrinogen, die Ödemneigung (*Matthes*, *Fink*, *v. Oettingen*, *Eckelt*, *R. Freund*, *Franz* und *Zondek*), die ohne eine primäre Nierenschädigung als Ausdruck einer mehr allgemeinen Zellschädigung infolge einer gesteigerten Quellbarkeit der Gewebskolloide (*Matthes*) aufgefaßt wird, dazu der stark umgestellte endokrine Apparat, die Änderung des Ionengehaltes des Blutes, Calciumverminderung, H-Ionen-Vermehrung, (*Hasselbach* und *Gammeltoft*) scheinen mit genügend Bedingungen abzugeben, um trotz Hypercholesterinämie einer zu starken Abdichtung und Entquellung der glatten Gefäßmuskelfasern und der Entwicklung einer ausgesprochenen Hypertonie unter normalen Bedingungen entgegenzuwirken. Ob bei der Entwicklung des arteriellen Hochdrucks unter den pathologischen Bedingungen der Schwangerschaftsnephrose und bei der Eklampsie der Lipoidstoffwechsel eine entscheidende Rolle mit-

spielt, bleibe dahingestellt, die geringen schwankenden Blutdruckerhöhungen, die am Ende der normalen Schwangerschaft öfter gefunden werden, könnten mit größerer Wahrscheinlichkeit auf die Cholesterinvermehrung im Blut zurückgeführt werden, vor allem, weil sie selten mit Ödem oder Zeichen von Nierenschädigung verbunden auftreten (*Seitz*).

Einfacher liegen meines Erachtens die Gründe, die trotz der starken Hypercholesterinämie bei der allerdings meist latenten Lipämie (*Bürger*) mit einer Erhöhung der Werte auch für Neutralfett und Lecithin des *mechanisch bedingten Ikterus* das Auftreten der Blutdrucksteigerung verhindern. Die Cholesterinwerte waren bei uns zum Teil auch sehr erheblich erhöht, z. B. 0,366, 0,336 g %. Der Zustand ist meist ein vorübergehender; nach wieder normal gewordener Leberfunktion sinken die Cholesterinwerte schnell wieder ab. Neben dem Cholesterin werden die am Herzen stark vagotrop wirkenden Gallensäuren retiniert, die wohl auch die beim Ikterus oft zu beobachtende niedrige Einstellung des Blutdruckniveaus mitbedingen und eine direkt schädigende Einwirkung auf die Gefäßwand mit erhöhter Blutungsneigung hervorrufen. Schließlich bilden auch schon die leichteren Stadien der hepatischen Intoxikation durch exogene und endogene Stoffwechselprodukte, die dann abnormerweise im Organismus kreisen, hier ein so verändertes Milieu, daß ein Blutdruckanstieg in dem oben angeführten Sinne dadurch verhindert werden könnte. Bei Blutdruckprüfung mit Suprarenin wurden hier stets sehr schwache Reaktionen gefunden; dieselbe auffallend geringe Ansprechbarkeit stellte auch *O. Heß* fest. Es ist der gleiche Ausdruck einer gewissen Schädigung des Gefäßsystems.

Die von *Chauffard* und seiner Schule bei der *Cholelithiasis* gefundene Hypercholesterinämie scheint in ihrer Bedeutung als konstitutioneller Faktor von den französischen Ärzten überschätzt zu sein. Es handelt sich hier meist nach den Untersuchungen von *Barbarcy* um eine im direkten Anschluß an den Kolikanfall und die damit eingetretene Leberstörung erfolgte Störung in der Ausscheidung des Cholesterin; ist die funktionelle Lebersperre nach dem Abklingen des Anfalls wieder beseitigt, so sinken die Cholesterinwerte auch bald wieder zur Norm, z. B. in einem hier beobachteten Fall von 0,336 drei Wochen später auf 0,182. Diese Hypercholesterinämie ist also nur eine flüchtige, nicht unsern Gedankengängen hier entsprechende. Doch lassen manche, besonders adipöse Menschen mit Hypertonus und solitärem Cholesterinstein in der Gallenblase an bisweilen engere Beziehungen zwischen beiden Leiden, gesteigerte Ausfällbarkeit des Cholesterins vielleicht denken.

Hypercholesterinämie und Blutdruck beim Diabetes.

Komplizierter liegen die Verhältnisse bei der nächsten Gruppe oft gefundener Blutcholesterinvermehrung beim Diabetes mellitus. (*Backmeister* und *Havers*, *Henes*, *Bürger* u. a.) Die Vermehrung dieses Lipoids im Blutserum ist hier sehr häufig gefunden, doch ist seine Verknüpfung mit der gleichzeitig vorhandenen Lipämie (*Klemperer* und *Umber*,

H. Leo) eine überaus enge, und diese Verkuppelung mit dem gleichzeitig gestörten Fettstoffwechsel kompliziert bei einer so vielseitigen im Bilde sehr wechselnden und wohl von einer größeren Reihe von Entstehungsbedingungen, wie man jetzt unter der ersten Insulinbegeisterung anzunehmen geneigt ist, beherrschten Erkrankung auch sehr die Beurteilung der pathologisch-funktionellen Wirksamkeit einer Cholesterinvermehrung.

Bei den jugendlichen Formen des Diabetes ist die Cholesterinvermehrung nur ausnahmsweise mit einem Hypertonus verbunden, erst in späterem Alter häuft sich diese Kombination, und hier ist dann die klinische Entscheidung, ob nicht die Arteriosklerose des Pankreas (*Weichselbaum* u. a.) mit Schädigung der *Langerhans*schen Inseln öfter das Primäre ist, häufig nicht mit Sicherheit zu geben. Immerhin wird von fast allen Autoren — man lese *Noordens* Darstellung — die Tatsache hervorgehoben, daß die Diabeter frühzeitig an Arteriosklerose erkranken und dadurch Apoplexien, sekundären Nierenerkrankungen, peripherer Gangrän usw. ganz besonders ausgesetzt sind. *Noorden* mit seiner großen Erfahrung zählt unter seinen Diabetikern 70% Arteriosklerotiker, besonders befallen sind die fettsüchtigen Diabetiker, der schwere Diabetes des jugendlichen Alters stürbe, bevor es zur Entwicklung der Arteriosklerose komme. Ihm scheint die kausale Verbindung: „Arteriosklerose — Diabetes" häufiger in umgekehrtem Sinne vorhanden zu sein. Wenn sich auch nun die Begriffe Arteriosklerose und Hypertonus keineswegs decken, die schweren Mediaschädigungen der großen peripheren Gefäßstämme, die oft beim Diabetes vorkommen, haben ja nur selten direkte Beziehung zum Hypertonus und zu der in dessen späterem Verlauf auftretenden Veränderung der kleinsten Arterien, so treten doch auch in anderen Befunden, z. B. dem der Herzhypertrophie — nach *Israel* in 10%, *Mayer* in 13%, *Sandberg* in 13% der zur Sektion gelangten Diabetiker, an den Lebenden in 27% (*Mayer*) — und im häufigen Vorkommen der genuinen Schrumpfnieren bei den älteren Diabetikern diese Beziehungen zum Hypertonus stärker hervor.

Bei 140 Diabetikern findet *Rosenbloom* den Blutdruck überhöht in 17%. Etwa in 50% der älteren Diabetiker findet *Kylin* erhöhte Werte; dieses würde auch unseren eigenen Erfahrungen entsprechen. Auch die Retinitis diabetica ist mit wenigen Ausnahmen gekuppelt mit einem arteriellen Hypertonus (*Volhard, Grafe*). Andererseits findet *R. Schmidt* unter 133 Fällen von konstitutionellem Hochdruck nur 6 ausgesprochene Glykosurien; ich zähle unter 90 genuinen Hochdruckpatienten 4 ausgesprochene Diabetiker. Daß leichte Blutzuckererhöhung (*Kylin* u. a.) bei dieser Erkrankung angetroffen werden, verschiebt nicht so sehr das Verhältnis in dem eben festgestellten Sinne, *bei Diabetes ist das Vorkommen von arteriellem Hochdruck viel häufiger als umgekehrt*, d. h. der Diabetes hat als pathogenetisches Moment des Hochdrucks eine wesent-

lich größere Bedeutung als der Hochdruck für den Diabetes. Auch bei genauem Erheben der Krankengeschichten von jahrelang erkrankten Diabetikern mit Hochdruck lassen sich für den Beginn des Diabetes des öfteren Angaben vom 30.—40. Lebensjahr finden, also einen Zeitpunkt, in dem eine hochgradige Arteriosklerose als Ursache einer Pankreasinsuffizienz infolge eines primären Hochdrucks unwahrscheinlich ist.

Die gleiche Ansicht vertritt auch *R. Schmidt* bei seinem Versuche einer schärferen klinischen Scheidung eines sthenischen bzw. hypersthenischen Hochdruckdiabetes der Erwachsenen von dem asthenischen jugendlichen Unterdruckdiabetes. Blutdruckwerte von 85—90 bis zu normalen finden wir auch hier bei solchen konstitutionell mehr asthenischen, schlanken, meist jugendlichen Diabetestypen, dabei Cholesterinwerte von 0,272, 0,29, 0,15, 0,235, 0,23, also zum größten Teil ausgesprochen erhöht.

Diabetes und Dauerhypertension: es handelte sich dabei in unserem Material stets (4 mal) um etwas adipöse, gedrungene Menschen im Alter von 40—60 Jahren mit einem konstitutionellen Hochdruck von 170 bis 220 und Cholesterinwerten von 0,246, 0,21, 0,204 und 0,228. Wenn auch diese Zahlen nicht zuviel besagen wollen, sie sind sehr abhängig von der Lipämie, bei Sichtbarwerden der Fettvermehrung im Blute, stieg das Cholesterin in einem Fall von 0,21 auf 0,612, so ist eklatant die dauernde Vermehrung des Cholesterins in der Blutflüssigkeit auch in diesen Fällen.

Warum erscheint nun nicht bei allen Diabetikern der Blutdruck erhöht? Eine klare Antwort wird wohl erst gegeben werden können, wenn alle Faktoren, die außer der Pankreasinselinsuffizienz das Bild des Diabetes beherrschen, geklärt sind, wenn wir wissen, welche Korrelationen der inneren Sekretion und wieder dieser zum gesamten konstitutionellen Aufbau der Person gerade bei dem jugendlichen Diabetiker die Schwere des Krankheitsbildes mitbedingen. Der gesamte veränderte innersekretorische Index, die starke Neigung zur Acidose, die geringe Disposition der jugendlichen Körpergewebe im Gegensatz zum Alter zur Entquellung, könnten wesentliche Gründe für diese Diskrepans abgeben. Gerade die starke Neigung zur Acidose mit der Acetonkörperausscheidung, die oft bei den Niederdrucktypen noch lange aufrechterhalten bleibt, auch nach Aufhören der Glykosurie, möchte ich als einen wesentlichen Faktor aussprechen. Ich verweise auf die Versuche von *Arnold* und *Heymann* von der inversen starken gefäßerweiternden Wirkung von Adrenalininjektion bei einer Durchströmung des Froschpräparates oder Kaninchenohres bei Veränderung der H-Ionenkonzentration.

Die Adrenalininjektionen beim Diabetiker verlaufen auch sehr widersprechend, *Veil* und *Reisert* finden eine lebhafte Relation unter

12 Fällen nur 3 mal, sonst normal oder herabgesetzt, auch *Scépai*, *Fournet* und *Töth* finden neben erhöhter Reaktion andersartige. Wir selbst fanden bei subcutaner Injektion in wenigen Fällen eine sehr starke Reaktion, und einen Blutdruckanstieg um 110 mm Hg bei einem Diabetiker ohne Acidose und mit einem Cholesterinwert von 0,214, eine mittlere Reaktion und eine herabgesetzte bei einem Schwererkrankten mit Acidose. Eine genaue Nachprüfung dieser Reaktion unter Berücksichtigung aller Faktoren: Alter, Typ, Acidosis, Lipämie, Cholesterinämie und Lecithinämie würde diese komplizierten Verhältnisse vielleicht weiter klären.

Denn auch die Bestimmung des genauen Verhältnisses zwischen Neutralfett und den Lipoidfraktionen wird sehr entscheidend sein für die Möglichkeit der Klärung von deren Einwirkung auf die Gefäßwand. Steigt, wie *Bloor* es an der Hand eines exakt verfolgten Falles angibt, zuerst Neutralfett, dann Lecithin und dann erst Cholesterin im Blute an, so liegt in dem gegenseitigen Verhältnis und dem Maß der Bindung der Lipoide durch das Neutralfett zum Teil die Entscheidung für die Wirkung auf die Gefäßwand. Ist dann wie in *Bloors* Befund Cholesterin viel stärker vermehrt als Lecithin, so sind entsprechend den tierexperimentellen Untersuchungen gleiche Gefäßeinwirkungen zu erwarten. Diese werden ja auch bei einer großen Anzahl der älteren, mehr fettleibigen Diabetiker ganz allgemein nicht vermißt, und über die Zahl der ausgesprochenen Dauerblutdruckerhöhungen hinaus ist auch die starke Disposition vieler älterer Diabetiker ohne ausgeprägten Dauerhypertonus zu umschriebenen Gefäßkrisen am Herzen als Angina pektoris oder am Hirn als Neigung zu Schwindelanfällen, Kopfschmerzen und Apoplexien dazu zu rechnen. Auf solche nicht so sehr tonogene wie mehr kinetisch wirksame spasmogene Einwirkung unseres Lipoides auf die Gefäßwand soll später genauer eingegangen werden. Eindeutiger sind dagegen die Beziehungen bei der nun folgenden Gruppe von Krankheiten.

Gruppe von Krankheiten mit Hypercholesterinämie und stärkerer Disposition zum Hypertonus.

Als erste nenne ich die *Gicht*. Über die Häufigkeit der Arteriosklerose bei ihr sagt *Huchard*: „La goutte est aux artères ce, qui le rheumatisme est au coeur." Die angiospastischen Störungen des arteriellen Hochdrucks spielen bei ihr eine ganz auffallend häufige Rolle (*Umber*, *Gemmel*, *Goldscheider*). Ebenso bekannt ist die genuine arteriosklerotische Schrumpfniere bei der Gicht. Eigenes Beobachtungsmaterial über diese Erkrankung ist gering, bei 3 männlichen Gichtkranken, die seit langen Jahren die Beschwerden dieser Krankheit aufwiesen, war eine Hypercholesterinämie stets vorhanden, zweimal zusammen mit einem arteriellen Hoch

druck in Höhe von 0,25 und 0,26, einmal ohne Hochdruck aber einem Arcus lipoides in Höhe von 0,358. Es konnten *Chauffard* und *Troisier* unter 13 Gichtfällen 9 mal eine Hypercholesterinämie finden. Ähnlich eng wie zur Gicht sind nach der klinischen Erfahrung oft die konstitutionellen Beziehungen zwischen *Fettsucht* und Arteriosklerose mit einem oft in mäßiger Höhe bleibenden arteriellen Hochdruck, mit der vermehrten Neigung zur Apoplexie und Anginapektorisbeschwerden (*Umber*, *Huschard* u. a.), bei dieser ja so häufig endogen (*v. Bergmann*, *v. Noorden*, *Umber*) bedingten Konstitutionsanomalie. Vereinzelt finden wir in der Literatur Angaben über eine Hypercholesterinämie bei Fettsüchtigen. Hier ließen sich 2 hochgradig Fettsüchtige mit normalem Blutdruck und normalen Cholesterinwerten feststellen aber sonst ganz überwiegend häufig Lipoidvermehrung und ein erhöhter arterieller Tonus. Man vergleiche auf denTabellen die sehr häufige Kombination dieser 3 Tatsachen: Hypercholesterinämie, Hypertonus, Fettsucht.

Unter den aufgeführten 80 Patienten befinden sich 25 mit einem stark und zum Teil ganz hochgradig entwickeltem Fettpolster, die mittleren Lebensjahrzehnte, vor allem das 4. und 5. mit 7 Patienten mit meist sehr hohen Cholesterinwerten um 0,3 und nur einem normalen, das 6. mit 11 solchen Konstitutionstypen, die auch nur 3 mal eine Orthocholesterinämie aufweisen, das 7. mit 5 fetten Leuten mit Hypercholesterinämie und schließlich das 8. mit einem und Hypercholsterinämie treten gegenüber dem 5. Lebensjahrzehnt zurück in dieser Beziehung. Gerade diese Häufung im mittleren Lebensalter, wo der Hypertonus noch seltener ist, zeigt die engere konstitutionelle Verknüpfung der beiden Faktoren; Fettsucht und Hypertonus. Ein klinisch auffallender Hypothyreoidismus war darunter 5 mal feststellbar, Diabetes 3 mal.

Die konstitutionelle Gruppe des *Arthritismus* der französischen Autoren taucht hier in ihrer engen Verwandtschaft wieder auf: Gicht, Fettsucht, Arteriosklerose und Diabetes, allem gemeinsam das Band der Cholesterinvermehrung im Blut. Sollte diese Anreicherung speziell mit diesem Lipoid nicht über die hier dargestellte Beziehung zur Gefäßbeeinflussung hinaus einen kausalen Faktor darstellen? für die Fettsucht meines Erachtens sehr wohl, doch vorerst sind hier wichtiger die Beziehungen zu einer konstitutionell im gleichen Rahmen oft gefundenen Erkrankung:

Der *Migräne*, weil diese oft lange vorausgehend der Erhöhung des Blutdruckes als Ausdruck der allgemeinen arteriellen Hypertension, vor allem bei Frauen schon in jugendlichen Jahren, die hier betonte enge Verknüpfung zwischen Hypercholesterinämie und Gefäßkontraktion darstellt.

Diese Annahme einer gesteigerten, wenn auch in isolierter Gefäßprovinz, im Gehirn stattfindenden Gefäßkontraktion als Ursache des Schmerzanfalles ist zur Zeit die überwiegend angenommene. Ich verweise auf *H. Curschmann*, *L. R. Müller*, *F. Schultze*, *H. Oppenheim*, *Flatau* u. a., und wenn auch nicht jede Migräne der Erfolg der dabei ja des öfteren am Augenhintergrund gesehenen Arterienspasmen sein mag, vielleicht Folgezustände eines flüchtigen angiospastischen Insultes am Hirn, in Gestalt von Ödem und gesteigerter reaktiver Hyperämie, dieses Krankheitsbild mit bedingen oder in seltenen Fällen der Epilepsie nahestehende Krankheitszustände (*Möbius*), die durch Luminal (*Strassburger*) gut zu beeinflussen sind.

Diese Migräne ist für das vorliegende Problem wegen ihres Vorausgehens in der Anamnese vieler Hypertoniker besonders bedeutungsvoll. *Lichtwitz* hat darauf besonders hingewiesen, das gehäufte Vorkommen beim Hypertoniker betonten außerdem *Gaisböck*, *v. Monakow* und *Hadlich*, und ganz besonders in der letzten Zeit aus unserer Klinik *F. Kauffmann*, der gerade bei Fällen noch nicht ausgeprägter Hypertension aber mit großer Hypertoniebereitschaft viel Migräne sah. Unter 48 Kranken mit essentieller Hypertonie fand er die große Anzahl von 21 zu Migräneattacken neigenden. Dieser Kopfschmerzinsult stellt im akuten Anfall oft schon früh in der Kindheit (*H. Curschmann*) das dar in umschriebener Gefäßprovinz und mehr in pathologischer Bewegungsfunktion, was später im weiteren Umbau des Organismus unter allgemeiner Änderung des Tonussubstrats der Arterien und Arteriolen mehr oder weniger Dauerzustand des ganzen arteriellen Gefäßsystems wird.

Findet sich auch hier bereits Hypercholesterinämie, so ist der Befund sehr beweisend dafür, daß die veränderte Einstellung des Lipoidstoffwechsels das Primäre beim Hypertonus ist und nicht etwa eine von der arteriolosklerotisch erksanten Niere ausgehenden Störung. Daher wurden die wenigen mir zur Verfügung stehenden Migränen bei jüngeren Frauen mit großem Interesse untersucht.

1. Grete W., 27 Jahre, Blutdruck 120, Cholesterin 0,204, Vasomotorica Mutter ebenfalls Migräne.
2. Marg. K., 24 Jahre, Blutdruck 105, Cholesterin 0,21, Mutter Migräne.
3. Maria F., 35 Jahre, Blutdruck 120, Cholesterin 0,246, Mutter viel Kopfschmerz.
4. Wilh. O., 33 Jahre, Blutdruck 115, Cholesterin 0,25, Vater Hypertonusbeschwerden.
5. Anna K., 35 Jahre, Blutdruck 120, Cholesterin 0,232, Mutter viel Kopfschmerz und Schwindel, 2 Apoplexien.

Fügen wir hinzu das Material der Hypertensionen mit ausgesprochen schweren Halbseitekopfschmerz-Attacken.

6. Marg. W., 51 Jahre, Blutdruck 200—240, k., Cholesterin 0,136, Migräne und Angina pect.
7. Franz W., 47 Jahre, Blutdruck 160—210, schw., Cholesterin 0,106, Migräne und Angina pect., abgemagert.
8. Christ. R., 52 Jahre, Blutdruck 150—190, Cholesterin 0,26, Migräne, Apoplexie.

9. Elis. R., 48 Jahre, Blutdruck 140—190, schw., Cholesterin 0,33, Migräne, Raynaud, Kastration, Hypothyreoidismus.

10. Marg. M., 55 Jahre, Blutdruck 160—205, schw., Cholesterin 0,25, Migräne seit Klimakterium geschwunden, Hypothyreoidismus.

Das Resultat zeigt in den 10 Migränefällen 8 mal ausgesprochene Hypercholesterinämie, stets ist diese vorhanden bei den jugendlichen Migränepatienten ohne Hypertonus. Die starke Neigung zur Vererbung der Migräne und ihre familiäre Disposition zum Hypertonus ergaben sich auch hier. Bei der Durchsicht des Schrifttums fand sich außerdem eine ausgedehnte Untersuchungsreihe an 46 Migränekranken von *Rémond* und *Rouzaud*. Sie stellten eine Durchschnittliche Erhöhung des Cholesterins auf den Wert von 0,21 fest, ebenso wie *R. Kocher* eine Vermehrung der Harnsäurewerte im Blut und interessanterweise kurz vor dem Anfall eine besonders ansteigende Erhöhung des Harnstoffs in gleichem Milieu.

Die erfahrungsgemäß enge klinische Verwandtschaft zwischen Migräne und Hypertension zeigt sich demnach auch in der bei beiden gefundenen Hypercholesterinämie, die Migräne stellt den Prototyp einer unter Mitwirkung von Cholesterin entwickelten isolierten Gefäßkrise dar, die lange vorausgehend dem Hypertonus sich zeigen kann. Die bei ihr und manchen Hypertensionen gleichzeitig festgestellte Harnsäurevermehrung ist meines Erachtens ein in gleichem Zusammenhang nicht unwichtiger Faktor im Kolloidchemismus des Blutes und der Gewebe, besonders der von den Franzosen konstatierte Anstieg des Harnstoffes im Blut vor dem Anfall könnte die Ursache abgeben eines gesteigerten Ausfalls und vermehrter Abgabe von hydrophoben Cholesterin an die Gefäßwand und einer dadurch bedingten Sensibilisierung derselben zur Krampfkontraktion. Wir kommen später auf solche Möglichkeiten zurück.

Hypercholesterinämie bei anderen isolierten angiospastischen Anfällen.

Der Migränefall als Prototyp einer isolierten Gefäßkrise im Sinne *Pals* oder eines umschriebenen „angiospastischen Anfalls" zeigte, wie das Cholesterin nicht nur als „*tonogene*" *Substanz* den Dauerverkürzungszustand der Gefäßmuskulatur stark beeinflussen kann, sondern auch im Gleichnis zu der erhöhten Adrenalinempfindlichkeit der Gefäßstreifen die kinetische Funktion, also als „*spasmogene*" Substanz dort wirksam sei kann, ohne daß gleichzeitig ein allgemeiner arterieller Hochdruck dabei schon entwickelt zu sein braucht. Was in dem eng verflochtenen kolloidchemischen, innersekretorischen und vegetativnervösen Bedingungskomplex im Einzelfalle gerade fehlt, sodaß eine allgemein erhöhte Dauerverkürzung der Arteriolemuskulatur nicht mitentwickelt ist, läßt sich nicht immer mit Sicherheit sagen, vielleicht ist es bei der

Migräne die physiologische Altersentquellung der Gewebe. Von solchen isolierten Gefäßspasmen ist außerdem als häufig bekannt das intermittierende Hinken, die *Raynaud*sche Krankheit, die sog. „pseudourämischen Insulte" *Vollhards* oder wie *F. Kauffmann* recht glücklich sagt „angiospastischen Insulte", manche Schwindelanfälle (*H. Curschmann*) und aus der Gruppe der Anginapektorisbeschwerden wohl eine große Anzahl von vasomotorischen durch Kontraktion der Kranzarterien bedingten.

Es sei hier weniger eingegangen auf die so häufige Kombination von Gefäßkrisen dieser Art mit der allgemeinen Hypertonie, doch bei der Flüchtigkeit allgemeiner Blutdruckanstiege bei sog. Hypertoniebereitschaft, einem Zustand, der meines Erachtens viel häufiger, wie allgemein angenommen wird, vorhanden ist, ist einer solchen Verknüpfung mit den anamnestisch bekanntgewordenen Gefäßkrisen auch bei den Fällen nicht immer mit Sicherheit abzulehnen, die selbst bei langer Beobachtung nur wenig erhöhte oder normale Blutdruckwerte aufwiesen.

Von *intermittierendem Hinken* stand hier leider nur 1 Fall zur Verfügung.

Karl Sch., 52jähriger Kraftwagenführer. Blutdruck 127 : 70, dabei percutorisch und röntgenologisch ausgeprägtes Hypertonikerherz mit vergrößertem linken Ventrikel und vorspringendem Aortenknopf. Periphere Arterien nur wenig rigide, Fußpulse gut fühlbar auch am linken befallenen Bein. Nierenfunktion normal. Cholesterin 0,24%.

Heitz und *Labbé* berichten von 22 Kranken mit intermittierendem Hinken, deren Blutdruck ebenfalls in der Mehrzahl normal war. Auch sie fanden den Cholesterinspiegel im Blute erhöht.

Raynaud-Kranke in reiner Form kamen hier in der fraglichen Zeit nicht zu Gesicht, nur solche in Kombination mit anderen Gefäßkrisen. Hypercholesterinämie war dabei vorhanden.

1. Elise H., 53 Jahre. Blutdruck bei Bettruhe 125—135 im Maximum, aber psychisch sehr labil, am Aufnahmetag 200, am folgenden Abend noch einmal 155. Von Jugend auf leicht Schwindel und Ohnmachten. Seit längeren Jahren jetzt typische Raynaud-Anfälle. Wird wegen schweren angiospastischen Hirninsultes: Schwindel, Kollaps, lange Benommenheit mit totaler Amnesie eingeliefert. Nichts für Epilepsie. Nieren o. B., Cholesterin 0,256, Hämoglobin 92,8%, Harnsäure 4,5 mg.

2. 48jährige Frau, nach Totalexstirpation im 36. Lebensjahr und Encephalitis vor einem Jahr starke Gewichtszunahme, Haarausfall, schuppende trockene Haut, kleine Schilddrüse. Seit dieser Zeit Schwindelanfälle, Migräne und ausgesprochene häufige Raynaud-Attacken. Blutdruck sehr schwankend, meist 140—170 bis zu 190. Nieren o. B., Cholesterin 0,33, Erythrocyten 5,3 Millionen.

Es wäre sehr erwünscht, reine Raynaud-Anfälle bei Jugendlichen zu untersuchen, vielleicht fände sich eine ähnliche Hypercholesterinämie wie bei der Migräne.

3. *Angina-Pektoris-Beschwerden* in Begleitung von Dauerhypertension sind dem Kliniker ja geläufig, wir sahen sie auch bei einer großen Anzahl dieser Kranken, vielleicht gerade bei denen mit noch schwankendem Hochdruck häufiger; diese Beobachtung meines Lehrers *v. Bergmann* möchte ich unterstreichen. Die Hypercholesterinämie bei jenen Fällen ist oben in der großen Tabelle mit dargestellt. Es sei hier nur 1 Fall angeführt, wo ohne jede Blutdrucksteigerung doch starke Neigung zu typischen Angina-Pectoris-Beschwerden vorlag.

Auch er kam wegen eines cerebralen Gefäßinsultes mit Schwindel und Kollaps aber ohne Aufhebung des Bewußtseins in die Klinik. Andere Angina-Pectoris-Beschwerden oft verbunden mit einem arteriellen Niederdruck manchmal mit allgemeiner Mattigkeit haben wohl eine andere Genese wie die einer gesteigerten Konstitution der Kranzarterien des Herzens: Dehnungsschmerz des Herzens infolge Hypertonus seiner Muskulatur: daß außer den Coronargefäßen die Aorta selbst Ursache solcher Schmerzanfälle sein kann, ist ein von *R. Schmidt*, *Wenkebach* und *Eppinger* vertretener Standpunkt.

Johann K., 48jähriger Heizer, kräftiger Pykniker, Blutdruck dauernd zwischen 100 und 130, nur 2mal bis 140. Auch in der Klinik Neigung zu Schwindelanfällen und zu stark in den Arm ausstrahlenden Angina-Pectoris-Beschwerden. Keine Blutdruckanstiege bei wochenlanger Beobachtung; Niere o. B. Hohe Serumeiweißwerte 9,3. Cholesterin 1mal 0,34, 1mal 0,208. Am Auge ausgeprägter Arcus lipoides, mit 48 Jahren Die intravenöse Adrenalinprüfung ergab einen sehr starken Ausschlag von 107 auf 150 mm Hg schnellte der Blutdruck in die Höhe, hier wirkte die Cholesterinanreicherung wohl mit als Sensibilisator für eine häufig eintretende Kranzgefäßzusammenziehung.

4. *Cerebrale Gefäßkrisen* sind beim Hypertoniker ein sehr häufiger Ausdruck eines isolierten Angiospasmus. Neben den schweren Bildern vom pseudouränischem Insult (*Vollhardt*) mit sichtbarem Ausfall von Gehirnprovinzen für Minuten und sogar Stunden bis herab zum flüchtigen vasomotorischem Schwindel (*Bauer*, *H. Curschmann*), dessen Beseitigung durch Diuretin für die Ataxie der Gefäßmotilität als Ursache spricht, und manchen Formen von umschriebenem Kopfschmerz. *F. Kauffmann* hört solche Klagen über Schwindelanfälle 28mal unter 48 Kranken mit essentieller Hypertension, verbunden sind diese Schwindelanfälle oft mit starkem Kopfschmerz, manchmal hochgradigem Depressionsgefühl, in den leichten Fällen treten sie als Kopfwallungen besonders im Klimakterium bei Frauen auf.

Interessant ist die bereits oben erwähnte Tatsache, daß die Hypertensionen mit starker Neigung zur ödemreichen Dekompensation keine derartigen angiospastischen Insulte in der Anamnese aufweisen. Unter 9 Fällen mit ausgesprochener Dekompensation fand sich dies 8mal, nur 1mal waren vor 5—10 Jahren Schwindelanfälle zeitweise vorhanden gewesen, dagegen zeigten 2 Kranke mit versagendem Herzen, das eine

Mal durch Myocardschädigung bei schwerster Kranzarteriosklerose, mit Angina Pectoris und ausgesprochenen Schwindelanfällen in der Anamnese, nur ganz minimale Ödeme und nur mäßige Leberschwellung. Die geringere Abdichtung der Gefäßwand, besonders der Capillaren, bei den stark ödemdisponierten hemmt anscheinend schon Jahre voraus die Bereitschaft zu schweren Gefäßkonstriktionen.

Die schweren pseudourämischen Insulte bei dann meist schwankendem Hypertonus waren hier stets mit Hypercholesterinämie verbunden: 0,296, 0,22, 0,31, 0,33, 0,22 sind die Zahlen von 6 Kranken mit dergleichen Attacken. Vorübergehende Lähmungen, Amaurosen, Kollapse mit wieder verschwindendem Babinski befinden sich darunter, ob nicht manchmal doch eine anatomische Schädigung der Hirnsubstanz dabei eintrat, muß für den Einzelfall allerdings dahingestellt bleiben. Auch die *Apoplexie*, die vom Verf. auf Grund noch unveröffentlichten Materials in den meisten Fällen als ein Erfolg solcher angiospastischen Insulte angesprochen wird, ist bei weitem in der Mehrzahl begleitet von der Hypercholesterinämie. Auch Kranke, die in normalen Zeiten gar keine Neigung zu Blutdruckerhöhung zeigen, die aber wegen solcher plötzlicher Hirngefäßkrisen zum Arzt kommen, zeigen die Vermehrung des Serumcholesterins:

1. Schl., Hans, 43 Jahre, Arbeiter. Blutdruck 110—125 bei Dauermessung, 3 mal flüchtige apoplektiforme Insulte mit Lähmung der rechten Seite, stets nach $^1/_2$ bis 1 bis 2 Tagen wieder schwindend, gleichzeitig Kopfschmerzen, und etwas lebhaftere Sehnenreflexe ohne Babinski oder Kloni der gelähmten Seite. Kein Anhaltspunkt für Hirntumor, Nieren o. B., Augenhintergrund o. B. Serumcholesteringehalt 0,206. Bei subcutaner Injektion von 1 mg Suprarenin Höchst ganz hochgradige Gefäßreaktion, Blutdruckanstieg von 120 auf 195, Erhöhung 70 Min. anhaltend, mit hochgradiger Verengerung der Nagellimbuscapillaren.

2. K., Kunstmaler, 71 Jahre alt, hochgradiger Arcus lipoides der Augen. Nach Tagen starker geistiger und körperlicher Überanstrengung plötzlich 2 mal etwa 10 Min. anhaltende Attacken von sensorischer Aphasie verbunden mit allgemeinem Schwächegefühl ganz akut einsetzend und allmählich nach starkem Kaffee wieder schwindend. Blutdruckmaximum 140—145, kein Hypertonikerherz. Urin o. B. In früheren Jahren schwere Angina-Pectoris-Anfälle. Cholesteringehalt im Blutserum 0,302.

Wir sehen also, mit und ohne allgemeinen arteriellem Hypertonus ist die Hypercholesterinämie ein Sensibilisator der Gefäßwand zu totaler Konstriktion. Experimentell an Leichenorganen sind die gleichen Tatsachen festgestellt von *Anitschkow*.

Bei seinen Untersuchungen über die Funktion der Gefäße isolierter Finger gesunder und kranker Menschen fand er im Gegensatz zu manchen Infektionskrankheiten, wo die Kontraktionsfähigkeit der Fingerarterien herabgesetzt war, bei der Durchströmung der Gefäße von „Arteriosklerotikern“ 5 mal unter 8 eine erhöhte Gefäßreaktion im Sinne einer ausgesprochenen Neigung zu spastischer Kontraktion. Während

Adrenalin 1 : 10 Millionen an normalen Arterien eine unvollkommene rasch vorübergehende Kontraktion bewirkt, gab dieselbe Lösung bei einer an Apoplexia cerebri gestorbenen alten Frau eine totale Kontraktion der Fingergefäße. Coffein gab eine verstärkte Kontraktion ohne nachfolgende Erweiterung. In 2 Fällen von Arteriosklerose war die Kontraktionsfähigkeit normal, aber die Erweiterungsfähigkeit aufgehoben, in einem Fall fehlten beide Reaktionen vollkommen.

Diese Experimente an überlebenden Organen von Arteriosklerotikern, die früher geschilderte paradoxe Abschnürungsreaktion an den Capillaren des Hypertonikers, die hochgradige Neigung zu angiospastischen Insulten in verschiedensten Gefäßprovinzen sind immer wieder nur der gleiche Ausdruck einer erhöhten Bereitschaft zu arteriellem Krampf und zur Beibehaltung desselben. Cholesterin ist nicht nur Sensibilisator aller gefäßkontrahierenden Reize, seine zu starke Membranabdichtung der glatten Muskelfasern hemmt auch die Wiederdehnung derselben mit Hilfe der normalerweise erfolgten Quellung, so bedingt dieses Lipoid im Übermaß vorhanden Dauerspasmus der Arterien und Arteriolen.

Die dazu führenden Reize können wohl sehr verschiedener Art sein: Adrenalin, ihm ähnlich wirkende Sekretionsprodukte der Hypophyse, psychische Aufregungen, körperliche Anstrengungen, stärkere Beanspruchung der betreffenden Organe, des Hirns, des Herzens. Allerdings gerade an diesen beiden Organen berichtet die experimentelle Erfahrung von einer Gefäßerweiterung durch Adrenalin, am Herzen wurde dieser Antagonismus zur sonstigen Gefäßwirkung durch *Langendorf* entdeckt, durch *Krawkow*, *Morawitz* und *Zahn* sowie *F. Meyer* bestätigt, bei einfacher intravenöser Adrenalingabe ist die am Hirn mehr passive Dehnung der Arterien durch *Biedl* und *Reiner*, *Lewandovski* und *Wehr*, *Winkler* festgestellt, wenn auch direkte intraarterielle Injektion hier wie an den anderen Organen Arterienkontraktion herbeiführt (*Biedl* und *Reiner*, *Wiggers*, *Knauer* und *Enderlen*). Jedoch scheint mir gerade dadurch die Möglichkeit einer besonderen Neigung zu angiospastischen Insulten gegeben zu sein. Dehnt ein adrenalinähnlicher physiologischer Reiz bei einer der häufigen Schwankungen, wie sie gerade bei der genuinen Hypertension vorkommen, in diesen beiden Organen die Gefäße im Gegensatz zu der allgemeinen Verengerung, so löst diese Dehnung nach den Erfahrungen von *Bayliss* und *Wacholder* in diesem umschriebenen Gebiet eine starke Kontraktion aus, die dann bei Cholesterinanreicherung eine ganz besondere Intensität annehmen kann. Das scheint mir die besonders starke Bereitschaft zur Gefäßataxie gerade in diesen beiden Gefäßprovinzen am besten zu erklären.

Inverse Gefäßreaktion sahen beim Hypertoniker auch an anderen Körperteilen direkt *R. Schmidt* und *F. Kauffmann* beim Eintauchen in warmes Wasser in der Form von hochgradiger Anämie der betreffenden

Hand, ähnlich *H. Schlesinger* am kranken Bein bei intermittierendem Hinken. Sekundäre ischämische Säuerung der Gewebe (*Zak*, *Frey*) können dabei hier außer der lipoidogenen physikalischchemischen Veränderung der Gefäßwand als zweiter unterstützender Faktor oft mit wirksam sein.

Der Standpunkt zu den *Zeichen anatomischer Fixierung von Cholesterin und seinen Estern im Gewebe* wird natürlich für den Kliniker bei einer solchen Wertung desselben für die pathologische Funktion der Gefäße ein anderer wie früher. Der *Arcus senilis* oder besser *lipoides* ist nicht bloß eine den Augenarzt interessierende Erscheinung. Wenn z. B. ein Kollege im Anfang der 40er Jahre mit einem hochgradigen Arcus lipoides corneae ohne vorausgehende Zeichen einer Blutdruckerkrankung plötzlich in arbeits- und aufregungsreichen Zeiten mit einer lebensbedrohenden Anginapektoris erkrankt, so glauben wir jetzt den Zusammenhang dieser Erscheinung zum Teil zu durchschauen, und ebenso, wenn an zweien der oben angeführten Kranken ohne Hochdruck mit isolierten Hirn- und Herzgefäßkrisen einem 48jährigen und einem 70jährigem ein deutlicher Arcus lipoides vorhanden ist.

Die Zurückführung dieser Augenveränderungen auf einen lokalen Niederschlag von Cholesterinestern erfolgte zuerst durch *Kawamura* sowie *P. Marie* und *Laroche*. Diese konstatierten dabei eine Hypercholesterinämie. *Versé* betonte auf Grund experimenteller Erfahrungen an Kaninchen und klinischen an Diabetikern die gleiche Bedeutung einer allgemeinen Erhöhung des Cholesterin-Fettgehaltes des Blutes neben besonderen lokalen Verhältnissen an den Augen. *Schönheimer* bestätigt den experimentellen Befund und *Joel* konnte an einer ganzen Anzahl im mittleren Lebensalter (30—50) stehender Menschen mit solchen Arcus lipoides Hypercholesterinämie nachweisen. Von diesen zeigte nur einer, ein 50jähriger, einen arteriellen Hochdruck von 165. Ähnlich wie bei der Migräne zeigt sich hier die Bedeutung auch des Alters für dessen Entwicklung. Auch unter dem vorliegenden Material fand sich öfter die Kombination mit Hypertonus und Hypercholesterinämie, einmal allerdings auch mit normalen Lipoidwerten und normalem Blutdruck, aber eine Apoplexie vor 5 Jahren in der Anamnese.

Über andere lokale Anhäufungen des Cholesterin im Organismus wie beim Xanthom und Xanthelasma und das Verhalten des Blutdrucks bei ihnen liegen dem Verf. keine Erfahrungen vor.

Sehr komplizierter Art sind die Verhältnisse bei der *Atheromatose*, diesem ausgeprägtesten Vorkommen von lokalen Cholesterinniederschlägen im Organismus.

Die Darstellung von Krankheitsbildern im Tierexperiment, die große Ähnlichkeit mit der menschlichen Atheromatose haben, durch *Steinbiss* und *Lubarsch*, *Anitschkov*, *Wacker* und *Huek*, *Chalatow*, *Versé* u. a. war ja auch für den Verf. die erste Veranlassung, der hierbei von *Schmidtmann* festgestellten Blutdruckerhöhung auch für die Klinik eine größere Bedeutung zuzumessen. Doch decken sich hier unsere Erfahrungen durchaus nicht immer mit dem Kaninchenexperiment. In völliger

Übereinstimmung mit der Darstellung *Munks* muß hier erklärt werden, daß es dem Verf. bei genauer Beobachtung der Verhältnisse auf dem Sektionstisch sehr oft auffiel, wie hier gerade Fälle von hochgradiger Atheromatose der Aorta meist mit einem mittelgroßen Herzen zusammen vorkamen, daß dagegen die eigentliche genuine Hypertonie mit einem stark hypertrophischen linken Herzen mit sekundärer Hypertrophie der Muskularis (*Huek*) und Sklerose der Arteriolen an Niere, Milz, Pankreas, Hirn und anderen Organen sehr oft nur mäßige lipoide Veränderungen der Intima der Aorta und der großen Gefäße zeigten, häufig allerdings dabei eine stärker ausgesprochene fleckförmige Intimaverfettung an Kranzarterien des Herzens und an Hirnarterien. Der *Adrenalinwirkungsmechanismus*, Erweiterung gerade dieser Gefäßprovinzen bei allgemeiner Verengerung der anderen Arterien gibt meines Erachtens *für dieses Verteilungsprinzip* bei arteriellem Hochdruck ebenso wie für die stark angispastischen Tendenzen derselben die *Erklärung* ab:

Im dilatierten Gefäßgebiet findet auch bei leichter mechanisch oder toxisch bedingter Schädigung in der gedehnten Intima mit gelockertem Netzwerk Aufnahme und Impression von Cholesterin und seinen Estern statt wie in engkontrahierten Gefäßen mit zusammengepreßter Intima. Das entspräche ja auch den herrschenden Theorien über die allgemeine Entstehung der Atheromatose (*Marchand*, *Aschoff*, *Lubarsch*, *Huek*, *Ranke*, *Mönkeberg*) als einer Folge gesteigerter Inanspruchnahme und erhöhter Abnutzung, wie sie gerade hier dann stattfänden.

Die Ursachen eines mangelnden Hypertonus gerade bei Fällen mit ganz hochgradiger Atheromatose sind nicht klar zu übersehen, eine Entscheidung, ob hier je überhaupt eine Hypercholesterinämie bestanden hat, ist nicht einfach, die bisherigen Befunde lassen oft eine Hypercholesterinämie vermissen (*B. Fischer* u. a.). Für den Kliniker ist diese Feststellung unmöglich, da ihm die Konstatierung dieses Zustandes am Lebenden kaum, nur selten einmal einwandfrei röntgenologisch gestattet ist, sie müßte am Sektionstisch geschehen. Auch hier sind die technischen Schwierigkeiten der Cholesterinmengenbestimmung im Blut sehr groß und man wüßte außerdem nie, wie in früheren Lebensperioden die Verhältnisse waren.

Sehr wahrscheinlich ist meines Erachtens, daß neben flüchtigen etwa postinfektiösen Hypercholesterinämiezuständen veränderte Kolloidstabilität im Serum im Sinne schlechter Schutzkolloidwirkung für das Cholesterin und seiner Ester sowie auch für das Calcium bei der Entstehung schwerer atheromatöser Veränderungen eine bedeutende Rolle spielt und auch bei normalen Mengen desselben im Serum zum Ausfall in mechanisch oder toxisch geschädigte Intimapartien führt. Später wird an einer Reihe von Untersuchungen gezeigt werden, wie verschieden stark tatsächlich das Cholesterin an die Serumeiweißkörper gekettet sein kann.

Die schweren Mediaveränderungen der peripheren Arterien, die als „*Gänsegurgel*" an der Brachialis etwa den Kliniker imponieren oder als stark geschlängelte Temporalis, haben zu der lipoiden Degeneration der Gefäßwand nur selten direkte Beziehung (*Mönkeberg*, *Jores*, *Huek*). Bei solchen Fällen mit deutlich fühlbarer Arteriosklerose der Arteria brachialis und temporalis fanden sich 4 mal normale oder niedrige Cholesterinwerte: 1. P. M. ♂, 70jährig, Cholesterin 0,1, Blutdruck 110. 2. S. F. ♂, 62jährig, Chol. 0,106, Blutdruck 125. 3. R. S. ♂ 61jährig, Chol. 0,172, Blutdruck 100. 4. F. Z. ♂, 63jährig, Chol. 0,148, Blutdruck 110.

Die etwas geschlängelten, aber meist gut zusammendrückbaren Arteriae brachiales vieler Hypertoniker zeigten in ihrer deutlichen Verlängerung oft auch nichts anderes wie den Ausdruck einer funktionellen Veränderung durch die erhöhte Mediakontraktion. Die Kontraktion führt zu einer Verdickung der einzelnen glatten Muskelfasern, daher zu einer *Verlängerung und Schlängelung* des Arterienstückes.

Full konnte ebenso wie *Schmitt* an isolierten Arterienstücken diese Verlängerung bei Mediakontraktion zeigen. Nur wenn an den Gefäßen die Längsmuskelbündel stärker entwickelt waren, fehlte die durch Mediakontraktion bedingte Adrenalinverlängerung in den schönen Untersuchungen von *Schmitt*. Die Verdickung der stark kontrahierten Media führt zur Schlängelung der länger gewordenen Arterien, die sich bei aufmerksamer Beobachtung entsprechend ihrem funktionellen Charakter manchmal wechselnd an Kranken feststellen läßt, z. B. nach Adrenalininjektionen ist die Schlängelung oft stärker hervortretend. Daß daneben Mediaveränderungen anatomischer Art mit Bindegewebsvermehrung das Gleiche bedingen können, und im höheren Alter auch bedingen, bleibt natürlich unbestritten.

Vom *Blei* wissen wir, daß es als wichtige Ursache einer dauernden Blutdrucksteigerung mit sekundärer Schrumpfnierenbildung bei vielen Berufserkrankungen eine große Rolle spielt. *Nelly Seifert* hat am *Spiro*schen Institut unter technischer Anleitung meines früheren Mitarbeiters *Herrmann* in allerjüngster Zeit feststellen können, daß das Blei besonders in der Form des Bleiacetat am isoliertem Arterienstreifen die Adrenalinwirkung gleich dem Cholesterin außerordentlich sensibilisieren kann, und daß im Gegensatz zu reiner Adrenalinwirkung, die bald abklingt, die hochgradige Gefäßstreifenkontraktion tagelang persistieren kann.

Mittels der *Policard*schen Veraschungsmethode an Gefrierschnitten dieser Streifen war sie dazu imstande, nachher das Blei in den Gefäßstreifen nachzuweisen. Bei einer Behandlung nur mit Bleisalzen fanden sich nur vereinzelte schwarze Bleipartikelchen in der Intima, dagegen bei Blei- und Adrenalinanwendung reichliche Ablagerung besonders in Media und Intima, bei Anwendung anderer dem Blei nahestehender Metalle war nur geringe Ablagerung vorhanden. Neben der großen

Wichtigkeit dieser Bestellung, daß weitgehende Ähnlichkeiten zwischen Blei und Cholesterin in der Gefäßwandwirkung bestehen, ist vor allem der stärkere Transport des Bleis in die Media unter dem Adrenalineinfluß von besonderer Bedeutung. Die neben der Einwirkung auf die sympathischen Nervenendigungen eintretende mehr physiko-chemische Beeinflussung der glatten Muskeln durch das Adrenalin scheint ähnlich, wie wir es bei der Calciumverminderung im Blutserum durch das Adrenalin annehmen können, auch die Bleiionen an die glatten Muskelfasern heranzutransportieren. Vielleicht geschieht es mit dem Cholesterin ähnlich.

Cholesterinverminderung im Blutserum bei niedrigem Blutdruck.

Ist das Cholesterin wirklich tonogene Substanz für das Arteriensystem, so müßten Menschen mit konstitutionell niedrigem Blutdruck des öfteren niedrige Cholesterinwerte aufweisen. Aus diesem Grunde wurden die allerdings im Klinikmaterial nicht häufigen arteriellen Hypotensionen untersucht:

1. Jakob R., 15 Jahre, ausgesprochen asthetischer Habitus. Vor 3 Monaten Angina mit schwerem Vasomotorenkollaps. Jetzt Blutdruck dauernd 90—95, Cholesterin 0,104.

2. Franziska J., 27 Jahre, Blutdruck 85—90. Asthenischer Habitus. Angina lacunaris. Beim Abklingen derselben erste Bestimmung: Cholesterin 0,081; 2. Bestimmung 40 Tage später; 0,102. Viel Infektionskrankheiten der Pat. und ihrer Familie.

3. Anna H., 32 Jahre, Blutdruck 95—100. Mittlerer Konstitutionstyp, viele Ohnmachten, 14 Tage nach leichter Angina Cholesterin 0,105. Viele Infektionskrankheiten der Familie.

4. Adam H., 27 Jahre, Blutdruck 95—100, groß, kräftig, Psoriasis, Cholesterin 0,075.

5. Wilhelmine E., 25 Jahre, Blutdruck 100, perniciöse Anämie, Cholesterin 0,01.

6. August B., 28 Jahre, Blutdruck 95—105, perniciöse Anämie, Cholesterin 0,098.

7. Hans M., 32 Jahre, Blutdruck 100, chronische Ruhr, Lungentuberkulose, fieberfrei, Cholesterin 0,124.

8. Friedrich O., 52 Jahre, Blutdruck 95—100. Fibrös-cavernöse Lungentuberkulose, subfebrile Temperaturen. Cholesterin 0,06.

9. Fritz E., 39 Jahre, Blutdruck 80—90. Lungentuberkulose. Fibrös-exsudativ gemischt, kein Fieber. Cholesterin 0,16.

Die Cholesterinwerte sind in allen Fällen deutlich, zum Teil sehr erheblich herabgesetzt. Und wenn bei Fall 4—9 auch andere Krankheitsprozesse (Lungentuberkulose, perniciöse Anämie) den Cholesteringehalt mit beeinflußt haben können, so zeigen doch Fall 1—3 einwandfrei durch eine an ganz gesunden Tagen längere Zeit verfolgte Blutdruckkurve, daß es eine *konstitutionelle Hypotonie* gibt, die des öfteren *mit Hypocholesterinämie* verknüpft ist. Wie weit in der Gruppe von überwiegend

asthenischen Konstitutionstypen mit einer dauernden primären arteriellen Hypotonie diese Hypocholesterinämie als mitwirkendes und ausgeprägtes Konstitutionszeichen vorhanden ist, könnte allerdings erst mit Hilfe ausgedehnter Reihenuntersuchungen entschieden werden.

Die parallele Beziehung: Blutdrucksenkung und erniedrigter Cholesterinwert, normaler Blutdruck und normale oder erhöhte Cholesterinwerte, läßt sich sehr charakteristisch bei vielen akuten Infektionskrankheiten nachweisen z. B.:

1. G. L., 40 Jahre, Apotheker, lobäre carnefizierende Pneumonie, 3. Krankheitstag bei hohem Fieber, Blutdruck 95, Cholesterinwert 0,12. 20 Tage später bei Genesung ohne Fieber Blutdruck 125, Cholesterinwert 0,19.

2. Anna H., 35 Jahre, nekrotisierende Angina, 2. Krankheitstag Temperatur 39, Blutdruck 90, Cholesterin 0,09. 6 Wochen später gesund, Temperatur 36,5°. Blutdruck 125, Cholesterin 0,18.

3. Karl St., 25 Jahre. Schweres Erysipel bei septischer Endokarditis. Temperatur 39,5°, Blutdruck 100, Cholesterin 0,03. 3 Wochen später Blutdruck 120, Temperatur 36,5°, Cholesterin 0,108.

Doch gehen bei Infektionskrankheiten Absinken der Blutdruckkurve und der Cholesterinwerte durchaus nicht immer parallel. Wir verfügen über etwa 8 Bestimmungen bei Scharlach, Typhus, Tuberkulose, wo bei niedrigen Cholesterinwerten noch mittlere Blutdruckwerte und umgekehrt bei niedrigen Blutdruckwerten noch mittlere Cholesterinwerte vorhanden waren. Für die Senkung des Blutdrucks bei Infektionen sind nach den Feststellungen von *Romberg*, *Päßler*, *Bruhns* und *Müller* sowie *Päßler* und *Rolly* die Bakterientoxine wirksamster Faktor, es ist aber außerdem gut möglich bei schweren Infektionen, wo sich ja auch die sehr herabgesetzte Adrenalinreizbarkeit der Gefäßwand findet, daß der bekannte initiale Cholesterinsturz dann außerdem der Gefäßwand eine Stütze ihres Tonus mitraubt und sie ihm nachher im Laufe der Genesungshypercholesterinämie wieder bietet. Höher möchte ich die Bedeutung des Cholesterins hier nicht bewerten.

So konnten auch auf indirektem Wege durch den Befund von Hypocholesterinämie bei arteriellem Hypotonus Stützen für die hier verfochtene Theorie beigebracht werden.

Die Beziehungen zwischen innerer Sekretion und Hypercholesterinämie unter Mitwirkung von vegetativem Nervensystem und ionalen Milieu.

Sehr wichtig erscheint der Versuch, an der Hand des früher angeführten Materials und der Literatur die Ursachen der Entstehung dieser als eines sehr wesentlichen Entwicklungsfaktors bei der genuinen Hypertension angesprochenen Form der Hypercholesterinämie zu erklären. Bei der nach dem Alter erfolgten Gruppierung dieses Kranken (s. o.) fällt unter den jüngeren zwischen 30 und 50 Jahren eine Gruppe als stark beteiligt auf, die der endokrin gestörten.

Daß Änderungen im innersekretorischen Apparat eine wesentliche Rolle bei der Entwicklung eines arteriellen Hochdruckes spielen können, ist eine schon des öfteren (*Munk, Durig, R. Schmid*) vertretene Ansicht. Ein schönes Beispiel dafür, sind die Fälle von Hypernephrom mit außerordentlicher Blutdrucksteigerung ohne begleitende Nierenerkrankung (*Schur* und *Wiesel, Biedl, Pal* und *Stoerk, Orth, Volhard* u. a.) Hypernephromkranke zur Untersuchung auf Blutcholesteringehalt standen mir leider nicht zur Verfügung. Eine Vermehrung adrenalinartiger Substanzen konnte *Volhard* im Blut solcher Patienten nicht feststellen.

Ob durch eine Hypercholesterinämie nicht auch eine veränderte Funktion des Nebennierenmarkes stattfindet über den Weg der Nebennierenrinde, ist zur Zeit ein noch nicht geklärtes Problem. Doch ist meines Erachtens bei den von vielen Untersuchern, *Albrecht* und *Weltmann, Landau, Munk, Chauffard* u. a. gefundene Vermehrung von Cholesterin in der Nebennierenrinde, die von den deutschen Untersuchern, besonders der *Aschoff*schen Schule, *Kawamura, Rothschild, Landau* im Gegensatz zu den französischen, *Chauffard* und *Grigaut*, nicht für eine Produktionsstätte, sondern ein Depot gehalten wird, eine Beeinflussung der Marktätigkeit von dort aus nicht auszuschließen. Die enge Verkuppelung von Rinde und Mark, besonders auch in dem sie versorgenden Gefäßnetz (*Biedl, Landau*) läßt solche funktionelle Steigerung der Marktätigkeit als Erfolg der Hypercholesterinämie mit reichlicherer Lipoidablagerung in der Rinde immerhin ernsthaft mit in die Diskussion ziehen, wie es von *Landau* bereits auch geschieht.

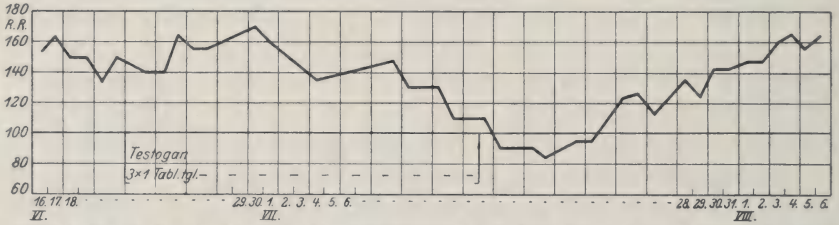
Die immer noch umstrittene Tatsache, ob die *Nebenniere* ein wirklicher Regulator des Cholesterinhaushaltes ist, dürfte nach der Arbeit von *Baumann* und *Holly*, die bei zweizeitiger Entfernung der Nebenniere mit dann länger erhaltener Lebensdauer der Versuchstiere nie eine Hypercholesterinämie auftreten sahen, sondern erst ganz terminal ähnlich wie bei gleichzeitiger doppelseitiger Exstirpation durch *Rothschild*, im Sinne der Ablehnung entschieden sein, denn bei diesem Cholesterinanstieg in den letzten 2—6 Tagen des Lebens stiegen auch parallel zu diesem Phosphatide, Harnstoff und Kreatin an.

Größere Bedeutung als Regulatoren des Cholesterinstoffwechsels haben zwei andere Drüsen, die *Keimdrüse* und die *Schilddrüse*. Übersehen wir unser Material, so treten an beiden Störungen in Richtung einer *Hypofunktion* ziemlich reichlich auf unter den Hypertonikern der mittleren Lebensjahre:

Jüngster unter unseren Hypertonikerpatienten ist ein 28jähriger Zwerg von 140 cm Größe, mit 40 kg Gewicht, ausgesprochenem Schwachsinn, weiblichem Fettansatz mit ausgeprägten Mammae, einem mittelgroßen Schädel mit niedriger, zurücktretender Stirn, einem sog. Hundskopf, dünner Behaarung, schwacher Zahnentwicklung und starker Akne am ganzen Körper. Die Schädelbasisaufnahme zeigt eine gut ausgebildete, etwas kleine Sella mit sehr dickem Processus

clinoides und verengtem Hiatus. Die Schilddrüse ist klein, die Hoden sind sehr klein, ebenso der Penis. Die Libido fehlt, kein einziger Geschlechtsverkehr hat stattgefunden, keine Erektionen. Die Capillaren am Nagellimbus bieten zum Teil Kümmerformen mit Rankenbildung im Sinne von *W. Jaensch* dar. Die Epiphysenfugen sind noch gut erkennbar, nicht mehr offen. Kein Anhaltspunkt für Chondrodystrophie. Dieser Zwergwuchs scheint zu der Gruppe des hypophysären zu gehören, wenn auch nicht alles im klinischen Bilde in dessen Schema paßt.

Bei diesem Zwerg ist ein dauernder arterieller Hochdruck vorhanden von 140—170 mm Hg und eine starke Vergrößerung des linken Ventrikels am Herzen. Abschnürungsreaktion stark invers. Irgend eine Nierenfunktionsstörung ist nicht feststellbar, Konzentrationsfähigkeit gut, Rest-N, Harnsäurewerte im Blut normal. Auf Fütterung mit Testogan, 3 mal täglich 1 Tablette, stürzte der hohe Blutdruck sehr schnell ab, von 170/90 auf 90/40 in 3wöchentlicher Behandlung, um dann nach abgesetzter Medikation in 14 Tagen wieder zur alten Höhe anzusteigen. Gleichzeitig mit dem Blutdruckabstieg erfolgt eine starke Abmagerung und der Cholesteringehalt im Blutserum, der bei 2 früheren Bestimmungen in Höhe von 0,16 und 0,162 gefunden worden war, sank gleichzeitig mit ab auf 0,12. 6 Wochen später bei früherem Hochdruck war der Cholesteringehalt erhöht auf 0,2. Eine



Kurve 6. Str. Arth. ♂ 28 Jahre. Endokriner Zwerg mit primärem Hypertonus. Zeitweise Senkung desselben durch Testogan.

Neigung zur Cholesterinvermehrung im Blute scheint also auch hier zeitweise vorhanden zu sein, interessant bleibt das parallele Absinken von Cholesterin und Blutdruck unter Testoganzufuhr.

Dieser Effekt der Keimdrüsenpräparatzufuhr ist so eklatant — Schilddrüsenfütterung war ohne Erfolg vorausgegangen — daß hier die Annahme berechtigt ist: Die Subfunktion in der inneren Sekretion der Hoden ist hier der wirksamste Faktor bei der pluriglandulären Störung für die Entstehung des Hochdrucks.

Die Abhängigkeit des Cholesterinhaushaltes von der Kastration zeigt ein wegen doppelter Hoden- und Nebenhodentuberkulose kastrierten ca. 50jährigen Mann mit einer fibrösen, jetzt völlig ruhenden Lungentuberkulose, weiblichen Fettansatz, einem Cholesteringehalt des Serums von 0,22 und einem Blutdruck von 150—160. Zwei kastrierte Frauen, Nr 4 und 12 der ersten Tabelle, von gedrungenem Körperbau mit roter Gesichtsfarbe und reichlichem Fettansatz zeigen bei recht hohen Cholesterinwerten über 0,3 einen stark schwankenden, mit zahlreichen angiospastischen Insulten am Hirn und anderen Organen verbundenen Hochdruck. Zu ihnen rechne ich eine Frau von 35 Jahren, bei der wegen Hypertonusbeschwerden schon vor 4 Jahren ein kindskopfgroßes Myom

entfernt wurde mit einem Dauerhochdruck von 210—235 (Nr. 2) und schließlich noch einen Fall, der oben nicht gebracht wurde, dessen Kenntnis ich erst vor kurzem der Liebenswürdigkeit des Herrn Kollegen *Eufinger* von der hiesigen Frauenklinik (Geh.-Rat Seitz) verdanke.

Eine 38jährige Frau, Babette A., wird wegen appendicitisähnlicher Beschwerden dort operiert, man findet den Wurmfortsatz frei, dagegen eine doppelseitige hochgradige, kleincystische Degeneration der Ovarien. Die Frau zeigt einen Dauerhochdruck von 160—175, deutliche Hypertrophie des linken Ventrikels, sie hat seit 4—5 Jahren starke Hypertoniebeschwerden, starke linksseitige Kopfschmerzen, Migräne (!), Schmerzen in der Herzgegend, Schwindelanfälle, starke Ermüdungsgefühle seit $^3/_4$ Jahr. Die Regel ist normal, sie sistierte im 20. Lebensjahr ohne besonderen Grund $^1/_4$ Jahr, trat mit 17 Jahren auf, 2 Kinder. Die Nierenfunktion ist gut, Rest-N nicht erhöht. Der Cholesteringehalt des Blutserums beträgt 0,206.

Die wenigen, unserem Material entnommenen Beispiele zeigen bereits, wie groß der Einfluß von Keimdrüsenausfall für die Entstehung von Hypercholesterinämie und Hypertonus sein kann. Die Durchsicht der Literatur zeigt dies noch mehr, denn das schönste Beispiel einer rein gefäßfunktionell hervorgerufenen arteriellen Hypertension bietet dort immer schon die bei der natürlichen und künstlichen Klimax des Weibes eintretende, vor allem deshalb, weil hier oftmals durch Behandlung mit Ovarialpräparaten ein promptes Zurückgehen des Hochdrucks in kurzer Zeit nachgewiesen werden konnte; ausgedehnte anatomische Veränderungen an Nieren oder Arteriolen konnten hier demnach nicht zugrunde liegen.

Schickele, der als erster auf diese Zusammenhänge eingehend hingewiesen hat, berichtet z. B. von einem Fall, wo allmählich im Anschluß an eine vaginale Totalexstirpation auch der Adnexe wegen Myomatosis uteri der vorher normale Blutdruck auf 150, 190, 200 und 210 anstieg. Bei der Blutdruckerhöhung auf 210 trat zum erstenmal Albumen im Urin auf, sekundär erscheint auch ihm dieser Vorgang. Blutdruckanstieg im normalen Klimakterium auf 160—170 findet er oft.

Auf die Bedeutung der anteripierten und normalen Klimax weist in gleichem Sinne *F. Meyer* aus der *Curschmann*schen Klinik hin:

Eine 33jährige Frau zeigt nach der Radikaloperation einen Blutdruck von 160 mm, eine 37jährige Frau mit stark abgeschwächter Menstruation zeigt Blutdruck von 150/90, eine 40jährige Totalexstirpation von 170/140. *L. Adler* findet bei einem 20jährigen Mädchen nach Totalexstirpation einen Blutdruck von 150 mm Hg. Zahlreiche klimakterische Hypertensionen findet auch *Meyer*, ihr Zurückgehen erfolgt oft ebenso wie bei *Schickele* durch Organbehandlung mit Ovarialpräparaten auch Schilddrüse- und Corpus luteum-Extrakten, oft auch spontan (*Pelnar*).

Von Kisch ist an einem großen Material mit längere Zeit hindurch vorgenommenen Blutdruckmessungen diese Frage studiert. Er findet bei 39 Fällen mit einem Climakterium praecox, durch Operation oder

spontan entstanden, bei hochgradiger Fettsucht einen Fall mit dauernd erhöhtem Blutdruck, in 16 Fällen bei Frauen im Alter von 34—40 Jahren außerordentlich große Schwankungen von normalen Werten bis 165, bis 180 mm Hg, 19 mal normale Werte, der Rest stellt Nephritiden oder Aorteninsuffizienzen mit Blutdruckerhöhung dar. 253 Frauen in normalem Klimakterium von 42—52 Jahren zeigen 138 mal normalen Blutdruck bis zu 146 mm Hg, 61 mal Dauererhöhung über 140 mm Hg, 54 mal ein Schwanken der Erhöhung. Unter den Frauen mit Dauerhypertonus befanden sich 7 mal eine chronische Nephritis, 2 mal eine Nephrosklerose und zahlreiche Fälle mit Fettsucht und Meteorismus. Nach längerem Geben von Ovarialtabletten trat bei einer größeren Anzahl der dauernden und schwankenden Hypertensionen eine Besserung ein mit Senkung und größerer Konstanz des maximalen Blutdrucks.

Sehr deutlich tritt die klimakterische physiologische Blutdrucksteigerung einem entgegen bei Durchsicht der Tabelle der normalen Blutdruckwerte von verschiedenen Lebensalter von *Griesbach*, im 40., 50. und 60. Lebensjahr zeigen im Durchschnitt die Männer 133, 142 und 148 mm Hg als Maximaldruck, die Frauen 133, 152 und 139 mm Hg. Der physiologische Anstieg während der Klimax und das normale Absinken nach derselben bei den Frauen kommt hier klar heraus.

Wenn auch den *Walthard*-Schülern *Mosbacher* und *Meyer* zugegeben werden muß, daß dieser Blutdruckanstieg im Klimakterium keineswegs gesetzmäßig erfolgt, so steht doch die Ausschaltung des Ovars als einer der wichtigsten endokrinen ätiologischen Faktoren für die Entstehung einer essentiellen konstanten oder schwankenden Hypertonie außer Zweifel. Wie bei vielen anderen Erscheinungen des natürlichen oder künstlichen Klimakteriums wird die Einstellung der anderen endokrinen Drüsen, die Schnelligkeit ihrer Anpassung an den Ausfall eines Mitspielers im engen Zusammenhang mit vegetativem Nervensystem und Konstitutionstyp entscheidend dafür sein, wie weit ein arterieller Hochdruck sich entwickelt. In unserem Material handelte es sich stets um Frauen von ausgesprochen *gedrungenen Körperformen* (Habitus apoplecticus, Pyknikern), die diese Neigung zum Hochdruck zeigten im Gegensatz zu 2 Frauen von asthenischem Konstitutionstyp mit normalen Blutdruckwerten lange nach der Kastration.

Die eingehende Besprechung dieses Phänomens fand hier statt wegen der engen Verknüpfung dieses Ovarialfunktionsausfalles mit dem Cholesteringehalt des Blutes. Eigene, oben angeführte Krankennotizen zeigten bereits dies Parallelgehen von Ovarialausfall, Hochdruck und Hypercholesterinämie: nach Kastration 0,32, 0,33, bei kleincystischer Degeneration der Ovarien 0,206; 2 andere röntgenkastrierte Frauen zeigten 1 mal 0,264 und die zweite 1 Monat nach der Bestrahlung 0,115, 4 Monate nach der Bestrahlung 0,262 bei normalem Blutdruck.

Das Schrifttum gibt klinische und experimentelle Grundlagen, *Neumann* und *Hermann*: Die Kastration führt sowohl beim menschlichen Weibe wie auch bei Hündinnen und Kaninchen zu Lipoidämie. Durch Röntgenkastration konnten sie ebenfalls eine Lipoidämie erzeugen, im Klimakterium besteht Lipoidämie. Die klimakterische Hypercholesterinämie betont *Chauffard* und seine Schule. *Lindemann* findet auch den Zusammenhang: Amenorrhöe-Lipämie. *De Bella* hat an einem größeren Material kastrierter Frauen den Cholesteringehalt des Blutes untersucht. In 85% war eine Erhöhung um 5—30% vorhanden, während in 4,5% der Gehalt unverändert, in 10,5% nicht erhöht.

In dieser Beziehung zwischen der inneren Sekretion der Ovarien, hier höchstwahrscheinlich des Follikelapparates und des Corpus luteum, und dem Cholesteringehalt des Blutes sehe ich den Schlüssel zum Verständnisse des beim Ovarialausfall oft eintretenden Hypertonus. Auch der beim Myom (cf. Fall Nr. 2) allerdings durchaus nicht immer vorhandene arterielle Hochdruck, die von *Theilhaber* als häufige Kombination des Uterusmyoms hervorgehobene Trias: Arteriosklerose, Fettsucht, Nierenschrumpfung, möchte ich unter Hinweis auf die *Seitz*sche Auffassung von den Beziehungen zwischen Myom und Dysfunktion der Ovarien und die oft (*Veit* und *Kaji*, *Plötzl*) dabei angetroffene kleincystische Degeneration derselben auf eine innersekretorische Minderleistung dieses Organs mit Anstieg des Cholesterins im Blute beziehen.

Schickele glaubte, da er nach intravenöser Injektion von Eierstock-Preßsäften Blutdrucksenkung erzielte, daß dieser klimakterische Hypertonus direkte Folge dieses Fehlens der ovarogenen blutdrucksenkenden Substanzen sei. *Biedl* beweist, wie dieze Blutdrucksenkung *Schickeles* hervorgerufen ist nicht durch spezifische Ovariaehormone, sondern durch die Eiweißabbauprodukte im Preßsaft. *Groedels* und *Wolmershäusers* Beobachtungen, die direkt im Anschluß an Röntgenbestrahlung der Ovarien über Blutdrucksenkungen berichten, zeigen vielleicht auch, daß der postkastratielle Blutdruckanstieg nicht eine direkte Folge des Ausfalles des Follikelapparates ist, sondern eine indirekte erst später bei gewissen Konstitutionen eintretende. Diese Röntgenstrahlenwirkung ist in ihrer Deutung gerade bei diesen Fällen sehr kompliziert, direkt zur Blutdrucksenkung führende Wirkungen dieser Bestrahlung addieren sich zur Kastration wochen- und monatelang und komplizieren so das Bild und bedingen den anfänglichen Tonusabfall der Gefäße.

Warum bei dem Prototyp der Hypercholesterinämie beim Weibe, der Gravidität, nicht ein Hypertonus eintritt, ist oben erörtert. Hier sei nur noch im vorausgegangenen Ideengange ein kurzer Hinweis auf die Cholesterinverminderung (*Neumann* und *Herrmann*) während der Menstruation gegeben, gleichzeitig tritt eine leichte Blutdrucksenkung

um 5—10 mm Quecksilber oft bei Frauen ein (*Schickele*, eigene Beobachtungen), wenn die Kompliziertheit des Spiels der Hormone an den Menstruationstagen auch keine klare Deutung zuläßt, so erscheint hier doch diese Verknüpfung vom Blutdruck und Blutcholesterinsenkung ähnlich wie bei den Infektionskrankheiten und in dem Fall von Testogan-Blutdrucksenkung bemerkenswert.

Die interessanten Untersuchungen von *Jaffé* und seiner Mitarbeiter *Berberich*, *Lotz*, *Oppermann*, *Bär* u. a., die in Verfolgung der Feststellung *Steinachs* und *R. Meyers* fanden, daß Cholesterinester im menschlichen Ovar im Follikelapparat bei Frauen im Corpus luteum stets vorhanden sind, außer bei schweren zur Kachexie führenden Krankheiten ebenso in den Zwischenzellen des Hodens, zeigen, daß nicht nur als Steuerungs-, sondern auch als Speicherungsdepot diese Geschlechtsdrüsen eine Rolle spielen im Cholesterinhaushalt, sogar in der Schwangerschaft und bei Amennorrhöe zeigt sich diese Speicherungstendenz (*Eufinger* und *Bader*) am atresierenden Corpus luteum der früheren Menstruation.

Die zweite Drüse von größerer Bedeutung für die Entwicklung der Hypercholesterinämie und Hypertension scheint die *Schilddrüse* zu sein. Nicht so sehr die Funktionssteigerung derselben, wenn auch *Kraus* und *Friedenthal* zeigen konnten, daß Thyreoidin einen Sensibilisator für Adrenalin darstellen kann, so sind doch wirkliche Dauerblutdrucksteigerungen bei Basedow etwas sehr seltenes. Wohl können die flüchtigen bei ihm auftretenden psychogenen Blutdruckanstiege dem nur wenige Male Messenden eine Blutdruckerhöhung vortäuschen, eine Kurve, mit nachweisbar psychogenen Anstiegen bis zu 160, 180 mm Hg bei einem Normalblutdruck von 115—125 liegt mir zur Hand, aber bei Dauermessungen der Klinik vermißten wir hier ausgesprochene Erhöhung stets. Die Cholesterinwerte des Blutserums bei zwei Basedowkranken waren normal.

Dagegen spielt die Hypofunktion der Schilddrüse eine wichtige Rolle. *Durig* weist in seinem Referat auch darauf hin und auf die dann wirksame Thyreoidinmedikation. Ohne sich über die Ursachen klar zu werden, bespricht auch *Grober* jüngst eine Reihe guter Erfolge mit lang durchgeführter Thyreoidinfütterung. Eigene therapeutische Versuche hatten keinen Effekt, vielleicht weil sie nicht genügend lange durchgeführt werden konnten. Aber der klinische Befund bei einer Anzahl von genuinen Hypertonien spricht für eine herabgesetzte Funktion der Thyreoidea sehr deutlich. Bei 7 unter den 80 angeführten Kranken fand sich eine sehr kleine meist derbe eben noch tastbare Schilddrüse, an Stirn und Händen etwas verdickte gedunsene Haut bei einem gedrungenen, nie über mittelgroß entwickelten Körperbau, ein breites schwammiges Gesicht, trockene fein abschilfernde Haut mit fast fehlender Schweißsekretion, geringe Körperbehaarung, in den Achsel-

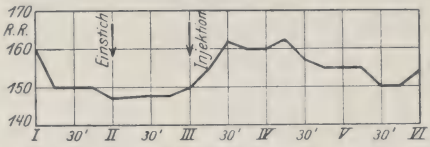
höhlen oft völlig fehlend. Schwerfälligkeit der Bewegungen, geringe geistige und affektive Regsamkeit bei etwas herabgesetzter Intelligenz charakterisierten sie außerdem genügend als Menschen mit herabgesetzter Schilddrüsenfunktion.

Sie standen zum größten Teil (Nr. 17, 18, 19, 27, 47) im Alter von 50—60 Jahren. Nur 2 (50, 51) im Alter von 60—70, so daß die allgemeine senile Involution mit dem dabei konstatierten Zurückgehen der Schilddrüsenfunktion (*Horsley*) kaum die wesentliche Ursache dieses Bildes sein konnte. Starker Fettansatz war bei allen vorhanden, die Temperatur war deutlich dauernd niedrig, nur bei einer 35,8—36,4°. Kümmerformen der Capillaren an dem Fingernagellimbus im Sinne von *W. Jaensch* ließen sich unter 4 Patienten, wo nachgesehen wurde, 3 mal nachweisen in Gestalt von atypischen Wachstumsformen, an Stelle der bekannten langen feinen Haarnadelformen der Hypertoniker sehr verschieden große, manchmal schief gerichtete, zum Teil rankenförmige, zum Teil sehr verdickte Schlingen.

Eine Migräne war lange vorausgehend in mittleren Lebensjahren bei 2 dieser Patienten vorhanden, bei einer 3., Nr. 12, einer außerdem kastrierten Frau, war sie nach einer Encephalitis vor 1 Jahr zusammen mit Haarausfall, Schuppung der Haut und starker Fettsucht aufgetreten. Die Grundumsatzbestimmung wurde nur vorgenommen bei einer dieser Patienten mit auch ganz deutlich ausgeprägter Störung der Keimdrüsen (späte mit 18 Jahren einsetzende Menstruation und frühes Aufhören derselben bereits im 36. Jahr, keine Libido, kein Geschlechtsverkehr). Viel Neigung zu Ekzem, Haarlosigkeit am Kopf, Mons veneris, Achsel, kaum fühlbare Schilddrüse, Hypophyse o. B. Grundumsatzbestimmung am *Krogh*schen Apparat, die wir der Liebenswürdigkeit *Hellwigs* von der chirurgischen Klinik verdanken, ergab eine Herabsetzung des Grundumsatzes um 11,1% nach *Kestner*scher Eiweißmahlzeit eine Erhöhung um 16%.

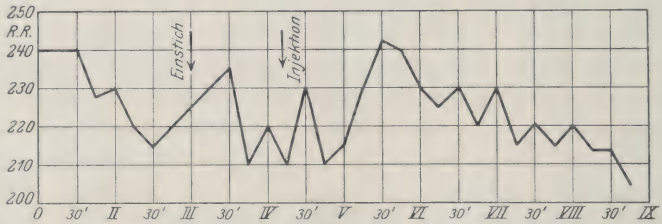
Die Cholesterinwerte der Patienten waren meist recht hoch, am höchsten bei dieser letzten Patientin, wo die Subfunktion der Keimdrüsen außerdem noch vorhanden war, 0,302, bei den anderen 0,26, 0,208, 0,25, 0,12—0,238, 2 mal normale Werte, Nr. 27 bei gleichzeitiger chronischer Periarthritis und Nr. 51, wo eine Bronchopneumonie gleichzeitig bestand. Der ausgeprägte Hypothyreodismus scheint demnach sehr oft mit Cholesterinvermehrung im Blute vergesellschaftet zu sein. Die experimentellen Befunde *Leupolds* von einer Herabsetzung des Cholesterinspiegels durch Thyreoidinfütterung sprechen in gleichem Sinne, ebenso die wichtige Feststellung von *Eppstein* und *Lande*, daß bei Basedow parallelgehend dem vermehrten Grundumsatz das Cholesterin vermindert sei, bei Myxödem parallel dem verminderten Grundumsatz erhöht.

Neben der Erhöhung des Cholesterinspiegels durch Ausfall der Keimdrüsen und der Schilddrüse ist in der Literatur noch das gleiche betont nach *Milzexstirpation* (*Eppinger*, *Medak* und *Pribram*, *Sotti* und *Torri*). Wichtig wäre die Feststellung, ob nach Thymektomie ebenfalls ein Cholesterinanstieg einsetzt, weil sich dadurch auch für konstitutionelle Fragen interessante Befunde ergäben, für die Konstitutionstypen, die dem Status thymolymphaticus entgegengesetzt eingestellt sind, den gedrungenen zu Fettansatz neigenden und zum Hypertonus disponierten, mit den bei ihnen nicht in dem Maße entwickelten Lymphapparat.



Kurve 7. Str. ♂ 28 Jahre. Geringe Stich- und Suprareninreaktion (intravenös 0,01 mg) bei kleiner Schilddrüse.

Interessant sind nun die weiteren Beziehungen zwischen den durch Subfunktion der Keimdrüsen oder Thyreoideae erzeugten Hypercholesterinämien und dem Hypertonus, weil hier auf das *komplizierte Wechselspiel zwischen endokrinem Index und Hypercholesterinämie* einige Streiflichter fallen. Die oben angeführten Fälle von Hypothyreoidismus zeichnen sich sämtlich durch einen in mittleren Grenzen gehaltenen Hochdruck aus, über 200 steigt er nie an, 4 mal nur bis 180. Dieser nur mittlere Hypertonus zeigt Beziehung zu der bekannten Tatsache, daß die stärkste Hypofunktion der Schilddrüse, das ausgesprochene Myxödem mit niedrigen Blutdruck-

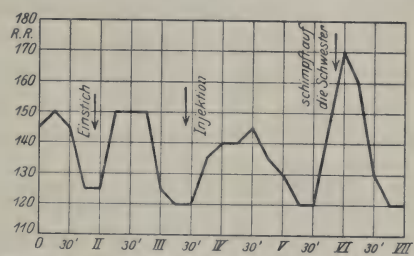


Kurve 8. G. D. ♀ 52 Jahre. Große Labilität des Hochdrucks mit starken Schwankungen und ausgesprochener Reaktion auf Aufregung, Stich, Suprarenin 0,01 mg intravenös bei Patienten mit vergrößerter Schilddrüse und leichtem Exophthalmus.

werten und geringer Adrenalinansprechbarkeit verläuft. Dagegen finden wir in unserem Material eine ganze Anzahl von hochgradigen Hypertensionen mit Dauererhöhung über 200, z. B. Nr. 15, 20, 21, 22, 30, die als ausgesprochen magere Menschen im Alter von 50—60 Jahren mit mittelgroßer Thyreoideae eine gute Funktion derselben zu zeigen scheinen, 2 mal war hier sogar ein leichter Exophthalmus als Zeichen einer etwas gesteigerten Funktion des Organes dar, 1 mal mit normalen, 1 mal mit erhöhten Cholesterinwerten. Das spricht meines Erachtens dafür, daß gerade für besonders hochgradige Blutdrucksteigerung

die normale Mitwirkung der Schilddrüsenhormone im Sinne der *Kraus-Friedenthal*schen Feststellung der Adrenalinsensibilisierung durch Thyreoidin eine Rolle spielen kann. Auch psychogene Faktoren werden bei guter Schilddrüsenfunktion mit stärkerer Affektivität, einem lebhafter reagierendem Temperament des ganzen Menschen, gerade dann zu einer weiteren Überhöhung des Hochdrucks führen können.

Sehr schön stellen diese Mitwirkung einer gesteigerten, einer guten und einer herabgesetzten Schilddrüsenfunktion die nebenstehenden Blutdruckkurven dar, man sieht, wie auf psychogene Reize, wie Aufregung vor der komplizierten Messung, den Einstich der Nadel, der Ausschlag bei guter Schilddrüsenfunktion ebenso gesteigert ist wie auf Adrenalin, daneben zeigt die Kurve eines Basedowkranken dessen starke psychogene und Adrenalinausschläge ganz besonders erhöht, und schließlich die eines Patienten, des früher angeführten Zwerges, mit sehr kleiner Schilddrüse diese Ausschläge geringer, *es sind eben die Schilddrüsenfunktion und die oft eng damit gekuppelte psychische Reizbarkeit ein für die Stärke des Blutdruckanstiegs nicht zu unterschätzender Faktor.*



Kurve 9. Ebert ♀ 26 Jahre. Starke Reaktion des Blutdrucks auf Stich, Suprarenin 0,01 mg intravenös und psychischen Affekt bei Basedowscher Krankheit.

Dieser Anschauung von der Mitwirkung der Schilddrüsenhormone bei der Intensität des Hochdruckes entspricht auch die Feststellung von nur 3 Kranken mit Hochdruck über 200 (2, 8, 13) unter im ganzen 37 Menschen mit ausgesprochen gedrungenen, kräftigen zum Fettansatz neigenden Habitus, bei 68 Hypertonien bis zum 70. Lebensjahr, die noch älteren sind wegen der Abmagerung des Greisenalters als ungeeignet für solche Typisierung weggelassen. 5 mal findet sich darunter eine hochgradige Fettsucht, die 7 ausgesprochenen Hypothyreodismen sind dabei mitgezählt und der Rest sind 25 Menschen vom sog. Typus apoplecticus. Die Nachbarschaft dieser Konstitutionstypen zum Hypothyreoidismus drängt sich einem immer wieder auf, wenn auch damit nicht gesagt sein soll, daß hier etwa endokrine Steuerung das einzig wesentliche sei, rassenmäßige Anlage wohl zusammen mit einem anders eingestellten Blutdrüsensystem erscheint mir hier eher das Primäre.

Eine direkte Abhängigkeit der Blutdruckhöhe von der Cholesterinerhöhung besteht auch bei der Durchsicht des ganzen Materiales nicht, bei Blutdruckwerten über 200 bestehen folgende Cholesterinwerte: Nr. 2, 0,17—0,21, Nr. 8: 0,19—0,21, Nr. 13: 0,224, Nr. 15: 0,22, Nr. 20: 0,208—0,254, Nr. 21: 0,2, Nr. 22: 0,08, Nr. 30: 0,136, Nr. 45: 0,21—0,264,

auf der anderen Seite finden sich sehr viel hohe Cholesterinwerte bei mittlerer Hypertension. Daher erscheint für die richtige Einschätzung der Wichtigkeit anderer Faktoren zuerst die Berücksichtigung des endokrinen Index für unser Problem sehr wichtig.

Über das Verhältnis der Nebennierenfunktion, die da oft das Entscheidende bieten wird, ist es mit unseren bisher vorhandenen Methoden nicht möglich, Sicheres zu erfahren, Dauerfütterungen lassen sich auch nicht anstellen, die flüchtige Reaktion nach der Injektion zeigt den früher erörterten erhöhten oder normalen Anstieg.

Als ein wichtiger Faktor ist daneben zur Tonussteigerung des arteriellen Hochdruckes auch die *Hypophyse* besonders in ihrem Mittellappen (*Oliver* und *Schäfer* u. a.) aufzufassen. An verschiedenen Patienten mit pluriglandulären Störungen dabei auch der Hypophyse und der Keimdrüsen hatten wir Gelegenheit, einiges über diese Beziehungen zu untersuchen. Alle Patienten zeigten dabei die bei Herabsetzung der Keimdrüsenfunktion oft vorhandene Hypercholesterinämie:

1. Akromegalie, 53jähriger Mann, ausgeprägtes Krankheitsbild. Hochgradige Vergrößerung der Sella turcica, schwere Opticusschädigung. Sekundär Auftreten von Impotenz, kleine Hoden, mittleres Fettpolster. Blutdruckmaximum 150—160. Fehlen der Suprareninreaktion bei 0,01 mg intravenös. Hypercholesterinämie von 0,274, Harnsäure 7 mg. Der Umschnürungsversuch zeigte interessanterweise auch hier stark inverse Reaktion mit langdauerndem Capillarschwund.

2. Endokrine Fettsucht bei einem 24jährigen mittelgroßen Mädchen, Menstruation vom 17. bis 20. Lebensjahr vorhanden, sistiert seitdem völlig. Genitale: infantiler etwas anteflektierter Uterus, kleine Ovarien, Schilddrüse kaum fühlbar. Hypophyse: Sella auffallend klein, 8 mm Längsdurchmesser, Grundumsatzbestimmung nach *Krogh* (Dr. *Hellwig*): Verminderung um 7%, nach Kestner-Mahlzeit + 3,4%. Intelligenz herabgesetzt, zum Teil Kümmercapillaren am Nagellimbus, Blutdruck 105—115 : 65. Cholesterin 0,244; 0,23. Sehr ähnlich liegt der nächste Fall.

3. Thyreosexuelle Insuffizienz bei einem 30jährigen Mädchen, der Fall ist sehr eingehend von *W. Schöndube* aus unserer Klinik studiert und publiziert. Gesteigerter Fettansatz, kleine Schilddrüse, Uterus klein, nur fingerdick, anteflektiert; Ovarien sehr klein, zwetschenkerngroß, Menses schwach, zeitweise fehlend. Sella turcica nicht vergrößert, nicht abgeflacht, Beweise für eine starke Alteration der Hypophyse sind nicht beizubringen. Grundumsatz nach *Krogh* — 13%. Blutdruck 105 : 70. Suprarenin 1 mg subcutan ergibt Blutdruck von 105 auf 136 ansteigend, Serumcholesterin beträgt 0,226.

Interessant ist nun, wie bei dieser Pat. unter dauernder Thyreoidfütterung 0,3 täglich + Hypophysin (*Freud* und *Redlich*) 0,6 sich die Einstellung des Blutdruckes ändert. Er steigt auf 140 : 75, ist also nun überhöht für das 30jährige Mädchen bei gleichzeitiger Besserung ihrer Beschwerden. Eine früher zur Zeit von ähnlicher endokriner Zufuhr gemachte Adrenalininjektion zeigte eine erhöhte Reizbarkeit, der Blutdruck stieg von 112 auf 157, auch in Tachykardie. Der Blutdruckanstieg fand hier mit mehr gesteigerter Reaktion also statt unter der endokrinen Zufuhr von Thyreoidin und Hypophysin.

Diese Fälle von pluriglandulärer Störung mit Keimdrüsenhypofunktion und Hypercholesterinämie aber ohne arteriellen Hochdruck,

der jedoch bei der letzten Patientin durch Thyreoidin- und Hypophysenfütterung zu erzielen ist, beim ersten angedeutet war besonders im Umschnürungsversuch, zeigen, wie wichtig neben einer Hypercholesterinämie das Vorhandensein eines nicht in entgegengesetzter Wirkung eingestellten endokrinen Apparates zur Entstehung eines pathologischen Hochdruckes ist, Cholesterin kann ja nach unserer Feststellung nur ein Sensibilisator für andere direkt gefäßkontrahierende Wirkungen wie Sauerstoff, Suprarenin, so auch des Hypophyseninkretes sein, evtl. sich mit einer normalen Drüsenfunktion als zweitem Sensibilisator (z. B. der Thyroidea) in dieser Wirkung noch steigern, aber seine Vermehrung allein ohne eine gute endokrine Gefäßtonussteuerung genügt demnach nicht. Außerdem aber könnte eine inkretorische Hyperfunktion von Schilddrüse wahrscheinlich auch der Genitalorgane und der Milz, der Organe, deren Fehlen den Cholesterinwert im Blut herabsetzt, entsprechend auch in entgegengesetztem Sinne wirken und durch Herabsetzung des Cholesteringehaltes im Blutserum bei der Entstehung einer Hypotonie mit wirksam sein. Die früher angeführten asthenischen Typen mit Hypotonie und Hypocholesterinämie könnten Beispiele solcher Wirkung bieten.

Greifen wir zurück auf die hier vertretene Auffassung des Wirkungsmechanismus des Cholesterins als einer stark Zellwände und Membranen abdichtenden Substanz, so zeigen Untersuchungen der letzten Jahre, daß ähnliche Wirkungen auch durch Inkrete selbst erzeugt werden können.

Lange konnte am *Embden*schen Institut am quergestreiften Muskel durch Suprarenin eine Grenzmembranabdichtung nachweisen. *Billigheimer* — ähnlich auch *Leicher* — fand, daß akut bei Suprarenininjektionen eine Calciumverminderung im Blutserum eintritt, die Möglichkeit besteht also, daß die Ca-Ionen dabei mit als Mittel einer solchen Abdichtung dienen. Die Atmung der Muskelzellen, die ja auch ein sehr wesentlicher Ausdruck dieser Zellmembranpermeabilität sein kann, wird nach *Adler* und *Lipschütz* durch Thyreoidin um 30—90% gesteigert, durch Parathyreoidin um 70%, durch Epiphyse um 50%, durch Adrenalin um 30—50%. Eine Hemmung derselben fand statt durch Winterschläferpankreas um 15—75%, Thymus um 20—60%, Nebennierenadenom um 50—60%.

Es sind hier also noch direkte nicht über das Cholesterin laufende Beeinflussungen der Permeabilität auf innersekretorischen Wegen möglich, die bei der Erhaltung des Hypertonus an der glatten Muskulatur der Gefäße durch die Verdichtung der Membranen eine allerdings vorläufig noch sehr hypothetische Rolle spielen könnten.

Die soeben angeführte Verschiebung der Calciumionen unter Suprareninwirkung führt zu einer zweiten großen Gruppe von Faktoren,

die zum Teil indirekt verknüpft mit dem endokrinen System (*Leicher-Billigheimer*) in sehr weitgehendem Grade neben der Anreicherung des Cholesterin und seinen Mengenverhältnissen zum Lecithin die Entwicklung eines Hypertonus befördern oder hemmen könnten. Ich meine die *Mitwirkung der gesamten Ionen im Organismus*. Es sollen hier nur ganz kurze Hinweise darauf gegeben werden. Auf die Bedeutung der Menge freier H-Ionen ist bereits früher hingewiesen. Das ähnlich dem Cholesterin abdichtende Calcium könnte aus der Kathionenreihe dessen Wirkung unterstützen, dagegen Kalium evtl. auch Natrium im Übermaß vorhanden abschwächen. Von der *Hofmeister*schen lyotropen Reihe der Anionen würde ich von einer starken Vermehrung der auf der extremen Seite der quellenden Substanzen stehenden, Jod und Rhodan, Auswirkung eines starken Antagonismus zum Cholesterin erwarten, von dem auf dem entgegengesetzten Flügel stehenden Sulfate, Acetate usw. Unterstützung des Ch. Eine exakte Analyse des Serums und der Gewebe jedes Einzelfalles in der Richtung der so wünschenswerten Klärung des gesamten Ionenmilieus würde die Arbeit eines großen Laboratoriums beanspruchen, also Verhältnisse, wie sie uns zur Zeit in Deutschland nicht zur Verfügung stehen. Es soll hier nur vorläufig ein Hinweis auf die Wichtigkeit der Gesamtheit der Ionen gegeben werden, gerade für das hier vorliegende Problem, Einzelbeobachtungen auf diesem Gebiet sollen versucht und später mitgeteilt werden.

Schließlich bleibt für das Blutdruckniveau sehr wichtig die direkte Beeinflussung von seiten des *vegetativen Nervensystems*, mag diese auch manchmal die soeben angeführten Wege der Ionenvermittlung nehmen, ihre isolierte Besprechung ist notwendig für unsere Erkenntnis. Jeder psychogene Blutdruckanstieg zeigt die Wichtigkeit dieser zum größten Teil auf dem Wege der Gefäße und vegetativen Nerven an die Muscularis tretenden Reize. Radikale Sympathikektomien (*Brüning*) zeigen durch die danach eintretende einseitige Blutdruckherabsetzung ihre Bedeutung, ebenso die Differenzen, die schon zeitweise unter normalen Verhältnissen (*P. Fischer*, eigene Beobachtung) bei Messung zwischen rechtem und linkem Arm auftreten, stärker ausgeprägt noch nach Hemiplegien, öfters im Sinne einer relativen Blutdruckerhöhung auf der gelähmten Seite (*Kahler*, *Böwing*, *P. Fischer*). Solche differenten Werte sahen wir auch manchmal hier nach Hemiplegie. Psychische Impulse im Sinne einer vorgestellten kräftigen Benutzung eines Armes vermehrten auch bei wenigen unter so untersuchten Hypertonikern auf dieser Seite um 10—15 mm Hg die Blutdruckhöhe.

Stärker ausgeprägt tritt die Bedeutung der zentralen Vasomotorenregulation nach Hirnblutung entgegen; oft hatte ich ebenso wie mein Klinikkollege *Kauffmann* den Eindruck, daß nach der Blutung der zuerst stark erhöhte Blutdruck schnell absank und relativ niedrig blieb.

Nur wenige Male schien im Sinne von *Kahler*, 1 mal bei einer Bleiencephalitis mit hochgradiger Arteriosklerose der Hirngefäße, das 2. Mal bei 1 Patienten mit multiplen Erweichungsherden im Gehirn eine Schädigung des Vasomotorenzentrums zu einer ganz hohen, kaum beeinflußbaren Fixierung des Hochdrucks geführt zu haben. Der Fall von *O. Müller*, wo nach Klärung eines psychischen Komplexes und Abreaktion desselben prompt eine bleibende Blutdrucksenkung mit lang anhaltendem Normdruck erfolgte, zeigt auch nicht anatomisch bedingte Beeinflussung desselben Vasomotorenzentrums. Neben dieser psychogenen Beeinflussung sind meines Erachtens Fälle eines zentral vom Vasomotorenzentrum erzeugten Dauerhochdruckes selten, als Folge der Encephalitis, die doch schwer anatomische Läsionen in der Nachbarschaft des Vasomotorenzentrums macht, ist von der Entstehung einer Hypertonie bisher dem Verf. nichts bekannt. Sekundär als Hypertonusfolge treten isolierte Hochdruck erhaltende Hirnschädigungen vielleicht öfter ein, aber nicht primär. Die *Sahli*sche Hochdruckstauung steht solch zentraler Wirkung vielleicht nahe, Kohlensäureüberladung des Hirnes als Reiz für Arterienkonstriktion.

Eine rein nervös reflektorische Form der Blutdrucksteigerung ist die durch Blasenfüllung auslösbare (*Full*), sie gibt ein Verständnis für die von *v. Monakow* und *Mayer* so gut studierte, allerdings komplizierter liegende — Nierenfunktion! — Hypertonie bei Prostatahypertrophie, die beim Dauerkatheterismus schwindet. Die geistreiche und experimentell gestützte Hypothese *Freys* von der Hypertension als eines Säurereflexes, die von einem durch Gefäßspasmen ischämisch gewordenen Gefäßgebiete ausgingen, könnte nur auf einen im Circulus vitiosus des Hochdruckes wesentlichen Faktor hinweisen, aber nicht erste Entstehung der veränderten Tonuseinstellung der Arteriolen erklären in dem vorausgesetzten ischämischen Gebiet.

Es hieße, der täglichen klinischen Beobachtung am Krankenbett Gewalt antun, wollte man die genuine Hypertonie rein als vegetative Neurose (*Kylin*) auffassen. Weder für eine reine Sympaticotonie, noch viel weniger für eine ausgesprochene Vagotonie (*Kylin*) finden sich hier Anhaltspunkte. Wenn die Erregbarkeit auf Adrenalin und Pilocarpin (*Kauffmann, Billigheimer*), hier häufiger gesteigert sein kann, so geben gerade die Experimente *Storm van Leuwens* und *van den Broekes* und die eigenen Untersuchungen hier erhöhte Möglichkeit des Verständnisses: z. B. Cholesterin als Sensibilisator solcher pharmakologischen Wirkung. Aus einer einzigen Organreaktion, der so problematischen von Psyche, H-Ionenkonzentration, kleinem Kreislauf (*Deike* und *Hülse*) so abhängigen Reizantwort der Blutdruckkurve bei Adrenalininjektion eine Vagotonie erkennen zu wollen trotz allem Fehlens anderer vagotroper Symptome am Gesamtorganismus des Hypertonikers, wie Brakydardie und ge-

steigerte Magendarmmotilität es etwa wären, erscheint mir wenig der Kompliziertheit dieser Beziehungen gerecht zu werden. Einseitige reine Sympaticotonie und Vagotonie im Sinne der für das wissenschaftliche Arbeiten der Klinik in den letzten Jahren zu fruchtbar gewordenen Theorie von *Eppinger* und *Hess* bleiben eben auch bei der genuinen Hypertension wie bei anderen stärker mit dem vegetativen Nervensystem verbundenen Erkrankungen eine am Kranken selbst nicht haltbare Konstruktion.

Es baut sich also die Vorstellung der Bedeutung der Cholesterinvermehrung im Organismus für die Entstehung des genuinen Hypertonus auf in einem Kreis enger Beziehungen zwischen endokrinem Apparat, Ionenmilieu, dem gesamten zum Teil dadurch beeinflußten Kolloidchemismus des Körpers und vegetativem Nervensystem auf. *F. Kraus* und *S. S.Zondek* schlagen für diese in ihren Wirkungen eng verknüpfte Trias den Namen *„vegetatives System"* vor. Wesentliche Änderungen in diesem System können trotz Hypercholesterinämie die Entstehung einer tonischen Dauerverkürzung durch Einstellung eines völlig anders gearteten nervös, inkretorisch oder kolloidchemisch bedingten Milieus an der Gefäßmedia verhindern, bei Synergismus sich aber auch steigern zu einer ganz besonderen, Organfunktion und Leben bedrohenden Höhe, jedoch nur so lange, wie das *Herz* dazu imstande ist, sich dem gesteigerten peripheren Widerstand genügend anzupassen.

Denn das Schwanken der Blutdruckwerte bei jeder Ventrikelkontraktion der Arrythmia totalis (*Kauffmann*) oder die Entstehung eines hohen Blutdruckmaximums mit großer Amplitude bei der Aorteninsuffizienz (*Katsch*) sowie das Absinken des Hypertonus bei schlechter werdender Herzkraft zeigen wie eine gute Leistungsfähigkeit des Herzmuskels, besonders des linken Ventrikels, selbstverständliche Voraussetzung ist für die Erhaltung des Hochdrucks, wie sogar das Herz bei der Aorteninsuffizienz durch den verstärkten Dehnungsreiz nach der gesteigerten Entleerung der Arterien an diesen entsprechend dem lokal an der Gefäßwand wirksamen Dehnungsreiz von *Bayliss* und *Wacholder* als Eigenreflex des Zirkulationssystems (*Hess*) eine besonders hochgradige zur Steigerung des Maximaldruckes führende Kontraktion hervorrufen kann.

Über den Cholesterinstoffwechsel.

Kehren wir zurück zur Hypercholesterinämie, als dem für uns wesentlichsten Faktor der Erhöhung des Arteriolentonus, so ist noch ein Blick notwendig, auf den Stoffwechsel des Cholesterins, um über ihren Entstehungsmechanismus genauere Vorstellungen zu gewinnen. Denn als Folge einer solchen Stoffwechselanomalie baut sich in diesen Anschauungen zu einem sehr wichtigen Teil die Genese vieler primärer Hypertonien

auf. Die Verhältnisse sind hier noch nicht genügend geklärt. Der Standpunkt der Literatur, wie ihn etwa *Gross* vor einiger Zeit in einem eingehenden Referat über den Cholesterinstoffwechsel mitteilen konnte, ist etwa folgender: Das Cholesterin unseres Körpers stammt aus der Nahrung, wo es als ständiger Begleiter der Fette in genügender Menge angeboten wird, und auch in der Pflanzennahrung in Form von Phytosterin (*Doree*, *Gardner* und *Ellis*) reichlich vorhanden ist. Die Ansicht französischer Autoren (*Chauffard*, *Laroche* und *Grigaut*), die der Nebenniere eine für die Cholesterinbildung wesentliche Rolle zuschreibt, wird unter Hinweis auf *Aschoffs*, *Windaus*, *Wackers* und *Hueks*, *Stepps* u. a. Untersuchungen abgelehnt. Es handelt sich in der Nebennierenrinde um ein Depot. Diese Speicherung tritt am eklatantesten bei Cholesterinfütterung der Kaninchen zutage. Die Aufnahme im Darm findet zum Teil in Esterform statt, im Blutserum kreist es zu fast $^2/_3$ gebunden als Ester, zu $^1/_3$ als freies Cholesterin. Das Niveau im Serum wird unter normalen Verhältnissen auf gleicher Höhe erhalten, werden große Mengen Cholesterin resorbiert, so entledigt sich der Körper anscheinend ziemlich schnell durch das Ausscheidungsorgan des Cholesterins, der Leber, desselben. Der Gehalt der Galle an Cholesterin — es ist hier nur als freies Cholesterin vorhanden — ist erheblichen Schwankungen unterworfen, 0,2—0,6% (*Stepp*), Grad der Eindickung in der Gallenblase spielt dabei anscheinend eine bedeutende Rolle. Im Darm wird durch Fäulnisbakterien das Cholesterin in Koprosterin reduziert, ein beträchtlicher nicht reduzierter Teil wird rückresorbiert (*Gardner* und *Fox*).

Windaus und *Wieland* nehmen eine Entstehung der Gallensäuren aus Cholesterin an, *Liefschütz* ist es gelungen, im Blut Oxydationsprodukte des Cholesterins nachzuweisen, doch gehört das Cholesterin nicht zu den Brennstoffen des Organismus. Die Funktion dieser in allen Körperzellen und Flüssigkeiten vorhandenen Substanz beruht eben auf den eigentümlichen physikalischen Eigenschaften des ganzen Moleküls, seiner Fähigkeit, sich nicht mit dem Wasser zu mischen und je nach seiner Konzentration die Permeabilität der Zelloberfläche des Organismus zu beeinflussen, und wohl aus seiner Fähigkeit giftbindend zu wirken.

Als sehr wesentlich für unsere Betrachtung interessiert die Frage, ob eine Synthese des Cholesterin im Organismus völlig ausgeschlossen ist oder nicht. *Thannhauser*, der über den Cholesterinstoffwechsel am Menschen vor kurzem eingehende Untersuchungen angestellt hat, konnte neben der Tatsache, durch ein cholesterinesterspaltendes Ferment in der Galle ist dort das Vorkommen von freiem Cholesterin geklärt, konstatieren, daß bei Cholesterinbilanzversuchen am Menschen nach der zuerst auftretenden negativen Bilanz in längerer Zeit, 16 Tagen, eine positive erzielt wird, und dementsprechend nach Verbrauch des auf-

gespeicherten Überschusses an Cholesterin nun ein Teil des Nahrungscholesterins retiniert wird. Die Synthese von Cholesterin kann nach seinen Untersuchungen im menschlichen Intermediärstoffwechsel nur schlecht ausgeprägt sein. Cholesterin und Cholesterinester werden im Darm nur resorbiert, wenn als Lösungsmittel gleichzeitig Fett vorhanden ist. Vermehrte Cholesterinzufuhr macht keine vermehrte Gallensäurenausscheidung, diese werden also wahrscheinlich unabhängig vom Angebot je nach Bedarf aus dem Cholesterin gebildet.

Dagegen ist neben der kaum haltbaren Theorie von einer Produktionsstätte in der Nebennierenrinde von *Abelous* Laporte und Soula im tierischen Organismus der Milz eine cholesterinogene Fähigkeit zugesprochen, sehr entscheidend kann diese für den Cholesterinstoffwechsel nicht sein, denn durch *Eppinger*, *King* und *Medak*, *Soper*, *Rosenthal* und *Holzer* wissen wir, daß nach der Splenektomie im Blutserum neben dem Gesamtfett auch der Gesamtcholesterinspiegel erheblich ansteigt.

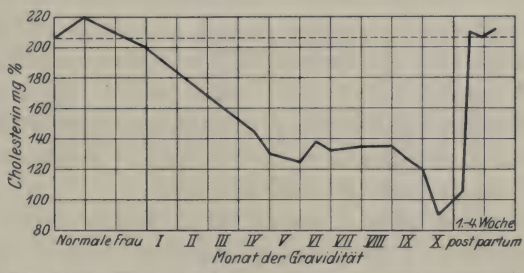
Beumer und *Lehmann* haben übereinstimmend mit *Sisto* sowie *Dezai* und *Cataratti* aber im Gegensatz zu *Gardner* und *Landy* an jungen Tieren, an neugeborenen mit cholesterinarmer Nahrung 4 Wochen lang gefütterten Hunden, nach negativer Cholesterinbilanz in der Versuchsperiode an den dann getöteten Tieren durch Verarbeitung des Gesamtorganismus einen bedeutenden Zuwachs an Cholesterin gefunden, der die mit der Nahrung zugeführte Cholesterinmenge um das 20fache übertraf. Sie nehmen daher eine weitgehende intermediäre Neubildung von Cholesterin im Organismus an, vielleicht aus Nahrungsbestandteilen, die den Viererring des Cholesterins schon präformiert enthalten, als cholesterinähnliche Substanzen ein Teil des „Unverseifbaren" ausmachen und von *Lifschütz* als Polyoxydate des Cholesterins bezeichnet werden. In einer Untersuchung an bebrüteten und unbebrüteten Eiern machten *Tannhauser* und *Schober* ähnlich wie *Ellis* und *Gardner* Cholesteringehaltbestimmungen. Bei der Bebrütung nahm das freie Cholesterin um 26% ab, das gebundene um 28% zu, das Gesamtcholesterin um 10,7% zu. Auch ihnen erscheint es daher unwahrscheinlich, daß eine in der Jugend vorhandene Fähigkeit im ausgewachsenen Organismus vollständig verloren geht. *Beumer* sah allerdings eine solche Zunahme des Gesamtcholesterins bei der Bebrütung nicht.

Ein endogener Cholesterinaufbau ist daher beim Menschen nicht mehr mit Sicherheit abzulehnen. Es muß daher bei der Klärung von Zuständen, die mit einer Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute einhergehen, ähnlich wie beim Purinstoffwechsel der Gicht auch an die endogene neben der wichtigeren exogenen Cholesterinquote gedacht werden und es bedarf weiterer Feststellungen, wie weit sich diese beiden Faktoren gegenseitig beeinflussen. Bei der Hypercholesterinämie der genuinen Hypertension, die ja gewisse konstitutionelle Verwandtschaften

zur Gicht hat — ich erinnere an das gleichzeitig vermehrte Vorkommen von Harnsäure und Cholesterin im Blutserum nicht nur bei dieser, sondern auch manchmal bei genuinen Hypertensionen ohne anatomisch erkennbare Nierenerkrankung (*E. Kraus*) und auch bei der Akromegalie (eigene Beobachtung) — tritt ebenso wie bei jener Störung des Purinstoffwechsels das Problem der Ausscheidungshemmung entgegen, denn selbst bei gesteigerter endogener Produktion bliebe dies das Entscheidende für die Entstehung der Hypercholesterinämie. Ein der umstrittenen Urikolyse (*Schittenhelm*) entsprechender Cholesterinabbau scheint ja nach den *Tannhauser*schen Untersuchungen über die Beziehung zwischen Ch. und Gallensäurebildung nicht sehr wahrscheinlich. Daß tatsächlich eine solche gehemmte Ausscheidung den Cholesterinstoffwechsel weitgehend zu beeinflussen vermag, zeigt am deutlichsten der Anstieg besonders des freien Cholesterins beim mechanisch bedingten Ikterus.

Interessanter für unser Problem, weil sich dabei deutlicher die Möglichkeit einer ausgedehnten Lebersperre für das Cholesterin zeigt unter noch physiologischen Verhältnissen, ist die Entstehung der Schwangerschaftshypercholesterinämie.

Wir wissen, daß diese konstant im Verlaufe der Schwangerschaft ansteigt zu recht beträchtlicher Höhe und von dieser in wenigen Tagen nach der Geburt zur Norm absinkt. Über den Cholesteringehalt der Galle in der Schwangerschaft bestehen Untersuchungen von *Backmeister* und *Havers* an einer schwangeren Hündin, die ein starkes Absinken des Cholesterins im Sekret der Gallenblasenfistel während der Gravidität und gleich nach der Geburt einen erheblichen Anstieg zeigen. Eigene mit *Hasselmann* zusammen durchgeführte Cholesterinbestimmungen an der mit Hilfe röntgenologisch kontrollierter Duodenalsondierung unter gleichzeitiger Verwendung von Witte-Pepton und intravenös Pilokarpin gewonnenen Blasengalle von Schwangeren zeigten die gleiche bisher nur auf dem Kongreß für Magen- und Darmkrankheiten 1922 demonstrierte Kurve. Bereits im 3. Graviditätsmonat an Stelle der beim Normalen gewonnenen Werte von 0,2—0,22% ein Absinken auf 0,14 bis zu 0,90 kurz vor der Geburt, 3 Tage nach derselben schon bedeutender Anstieg, 10—20 Tage später wieder normale Werte. Diese Kurve ver-



Kurve 10. Cholesteringehalt der durch Duodenalsondierung gewonnenen Blasengalle bei Frauen vor, während und nach der Gravidität.

hält sich völlig entgegengesetzt der Blutserumcholesterinkurve. Die Hemmung der Ausscheidung tritt also auch am Menschen in der Gravidität klar hervor, durch *Pribram* wurde kürzlich das gleiche Untersuchungsresultat mitgeteilt.

Es ist also bei der normalen Schwangerschaftsleber, bei der ja auch andere funktionelle Änderungen im Eiweißstoffwechsel (Auftreten von Polypeptiden und Aminosäuren im Urin), im Kohlehydratstoffwechsel (alimentäre Glykosurie) und häufig Urobilinurie festgestellt sind ohne schwere anatomische Veränderung, die starke Ausscheidungshemmung für Cholesterin sehr ausgesprochen. So könnten auch bei sonst weitgehend normaler Leberfunktion feine Änderungen in Cholesterinausscheidung bestehen, die ein höheres Niveau desselben im Blutserum bedingen, ohne grobe anatomisch faßbare oder durch große Funktionsausfälle erkennbare Leberparenchymänderungen. Aufhebung oder Herabsetzung der inneren Sekretion der Keimdrüsen, die ja bei der Frau gewisse Übereinstimmungen mit der Gravidität aufweist, könnte so wirken, wohl auch die Hypofunktion der Schilddrüse mit ihrer allgemeinen Stoffwechselherabsetzung. Bei den engen Beziehungen zwischen Milz und Leber sind solche Wirkungen auch nach der Splenektomie sehr wahrscheinlich, durch *Medak* und *Eppinger* konnte auch eine Verminderung des Gallencholesterins nach diesem Eingriff festgestellt werden. Mit Hilfe eines größeren Materials von technisch einwandfrei durch Duodenalsondierung gewonnener Blasengallen lassen sich vielleicht diese Beziehungen genauer klären, auch an Patienten mit genuiner Hypertonie und Hypercholesterinämie. Die Bereitschaft zu starken Cholesterinanstiegen im Blutserum, die wir im Gegensatz zum Gesunden bei manchen Hochdrucklern nach guter fettreicher Krankenhauskost manchmal konstatieren konnten, z. B. von 0,214 auf 0,36, von 0,15 auf 0,244, von 0,196 auf 0,298 spricht auch für eine Störung im Ausscheidungsmechanismus im Gegensatz zum Normalen, der ziemlich konstant sein Niveau hält.

Daß neben einem erhöhten Cholesterinwehr in der Leber noch andere Wege zur Hypercholesterinämie führen können, erscheint mir sehr wahrscheinlich. Es sei erinnert an die früher angeführte Möglichkeit einer gesteigerten Mobilisation der Gewebslipoide bei der Hypercholesterinämie der Nephrose. Die Narkose scheint in ähnlicher Weise ein Herauslösen der Lipoide aus den Zellen und dadurch Entwicklung einer flüchtigen Hypercholesterinämie zu bewirken (*Reicher*). Schließlich ist noch eine Ursache der Hypercholesterinämie allerdings nicht andauernder, die Reaktion auf Infektionen nach dem Absinken des Cholesterinniveaus während der Infektionskrankheit tritt beim Abklingen desselben ein.

Sie hängt wahrscheinlich mit der starken Schutzwirkung zusammen, die dieses Lipoid gegen Gifte (Schlangen-, Wurst-) verleiht.

Es hebt die hämolytische Wirkung der Saponine auf (*Ramson*) und gibt den mit ihm vorbehandelten Tieren einen erheblichen Schutz gegen Infektionen (*Leupold* und *Bogendörfer*). Bei cirrhös produktiven Fällen von Lungentuberkulose konnte hier seit längerer Zeit bei den Kranken eine Hypercholesterinämie im Gegensatz zu den exsudativen Fällen festgestellt werden.

Eine stärkere Schutzkolloidwirkung der Bluteiweißkörper für das Cholesterin ist nach noch folgenden Untersuchungen bei Nephrose, in der Gravidität und bei Infektionen vorhanden, aus diesem Grunde wäre dann auch eine erschwerte Abgabe in der Leber und dadurch ein Hochhalten des gesteigerten Cholesterinniveaus im Serum möglich.

Ein sehr wichtiger Faktor für die Entstehung von Hypercholesterinämie ist schließlich die *enge Kuppelung von Cholesterin-, Lecithin- und Fettstoffwechsel.*

Nach *Wacker* und *Huek* ist beim Kaninchen bei Cholesterinfütterung die Zunahme dieses Lipoids von einer auch der Phosphatide begleitet, die Esterquote des Cholesterins erfährt dabei keine wesentliche Änderung, selbst bei Ansteigen des Cholesterins auf das 12fache der Norm. *Huek* und *Wacker* weisen dabei auf die theoretische Möglichkeit hin, daß bei der Bildung des Lecithins aus Tryglyceriden Fettsäure frei wird, und zur Bildung des Cholesterins zur Verfügung steht. Umgekehrt kann der Cholesterinspiegel bei reichlicher Zufuhr von Nahrungsfett in die Höhe gehen. Diese Koppelung beider als Begleitsubstanzen bei der Darmresorption wurde schon erwähnt: „Die Fette bahnen dem Cholesterin den Weg". Dies tritt in *Versés* experimentellen Kaninchenuntersuchungen schön hervor, sie ist bekannt in der Klinik bei der Lipämie des Diabetes (zuerst *Klemperer* und *Umber*), wo nach *Bloors* Untersuchungen allerdings nur an einem Kranken das Neutralfett wesentlich stärker und rascher ansteigt, zunächst das Lecithin folgt und dann langsam das Cholesterin. Da das Cholesterin die stärkste Zunahme erfährt, ist dann das Verhältnis Lecithin-Cholesterin wesentlich kleiner als normal. Bei Schwund der Lipämie durch Hafer- und Gemüsetage konnten *Beumer* und *Bürger* noch eine Hypercholesterinämie mit 3fach erhöhtem Wert konstatieren. Die Verknüpfung der Hypercholesterinämie mit Neutralfettvermehrung zeigt sich auch bei der cholämischen Lipämie (*Beumer* und *Bürger*), bei Nephrosen und Schwangerschaft.

Die Ursachen primärer Lipämie, wie sie beim Diabetes wohl oft anzunehmen ist, bedürfen noch weiterer Klärung: Erlöschen der lipolytischen Kraft (*B. Fischer*), Fehlen oder Herabsetzung der Lipase im Blut (*Sakai*), vielleicht in Verbindung mit herabgesetzter Oxydationskraft desselben (*Klemperer* und *Umber*). Auch bei Aderlaßlipämie (*Morawitz* und *Pratt*) oder Erschwerung des Fettaustritts aus der Capillarwand (*Magnus-Levy, v. Fürth*) sind da studierte, aber noch nicht

völlig geklärte Möglichkeiten. Kürzlich wies auch *Edelmann* darauf hin, daß ein direkter Einfluß des Cholesteringehaltes des Blutes auf die Wirksamkeit der Blutlipase im Sinne einer Hemmung bei Cholesterinerhöhung besteht.

Für diese Untersuchung ist wichtig, daß infolge der engen Verbindung von Fett und Cholesteringehalt des Blutes auch eine primäre Störung im Fettabbau, wie sie bei schwerem Diabetes vorzuliegen scheint, zu einer sekundären Hypercholesterinämie führen könnte, die also unabhängig wäre von einer Ausscheidungserschwerung in der Leber. Bei dieser engen Koppelung des Stoffwechsels der Fette und der Lipoide erschiene auch von größerer Bedeutung die Klärung des Problems, wieweit sich die Cholesterinester physikalisch-chemisch anders verhalten wie freies Cholesterin und darnach die Bestimmung des Mengenverhältnisses von freiem Cholesterin zu verestertem bei genuiner Hypertonie unter gleichzeitiger Neutralfettmengenbestimmung.

Jedoch wichtiger ist vorläufig die Entscheidung der Frage: wie ist das Mengenverhältnis des wasserlöslichen physikalisch-chemisch antagonistisch eingestellten Lecithin — man denke an die Lecithinhämolyse, an das andere Verhalten an isolierten Gefäßstreifen — zum Cholesterin bei der genuinen Hypertension. Es liegt hierüber eine Untersuchung von *Tannhauser* und *Weiss* vor.

Sie geht aus von dem Gedanken, daß vielleicht unter den Blutlipoiden cholinähnliche Substanzen gelöst aus ihrem ursprünglich lecithinartigem Molekülverband einen Effekt auf die Gefäßweite haben könnten. Im Chloroformextrakt des Blutes von 10 Hypertensionen war im Gegensatz zum Normalen aus dem Verhältnis N zu P ein Anstieg von N-haltigem, nicht lecithinartigen Substanzen berechenbar, ohne daß gleichzeitig ein erhöhter Rest-N. bestand. „Der Gehalt an phosphorhaltigen Substanzen ist also bei den Fällen mit normalem Blutdruck im Chloroformextrakt höher als bei gesteigertem Blutdruck."

Eine Vermehrung des Lecithins scheint demnach bei diesen 10 Hypertonuskranken nicht bestanden zu haben, eher eine Verminderung. Das spricht für ein relatives Überwiegen des Cholesterin unter den Serumlipoiden beim genuinen Hochdruck, und für eine relativ verstärkte physikalisch-chemische Einwirkung desselben auf die Gefäßwand, entsprechend dem Modellversuch mit Lecithincholesterinlösung am Gefäßstreifen.

Genauere Untersuchungen über das Mengenverhältnis Cholesterin — Lecithin bei genuiner Hypertension und anderen Konstitutionstypen, gerade den entgegengesetzten asthenischen mit niedrigem Blutdruck wären sehr erwünscht. Ihre Durchführung ist allerdings gehemmt vorläufig durch den Mangel einer exakten Methodik der Lecithinbestimmung im Serum. Bei den engen chemischen Beziehungen des Lecithins

— es ist ein Cholinester der Glycerinphosphorsäure — zum Cholin, dieser hormonartigen physiologisch im Organismus ausgedehnt wirksamen, als Vagusreiz *(Magnus)* wichtigen und sehr interessanten Substanz, könnte eine Vermehrung desselben auch gleichzeitig Verschiebung des Verhältnisses Lecithin-Cholesterin zu jenes Gunsten bedingen. Für das Wesen vieler mit niedrigem Blutdruckwerte und starken vagotropen Stigmata ausgestatteten asthenischen Konstitutionstypen, die uns ja auch des öfteren niedrige Cholesterinwerte zeigten und in völligem Gegensatz stehen zum Konstitutionstyp des Hypertonikers, fände sich dabei vielleicht mehr Verständnismöglichkeit.

Bluteiweißkörper, Cholesterin und Blutdruck.

Neben diesen Beziehungen der Lipoide untereinander und zum Neutralfett ist meines Erachtens außer der bereits angedeuteten Ionenwirkung im Chemismus des Blutes sehr wichtig, das *gleichzeitige Verhältnis zu den Serumeiweißkörpern.* Bei der Besprechung der starken Differenzen im klinischen Bilde der Nephrose und essentiellen Hypertonien wurde bereits hingewiesen auf die großen Unterschiede in der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen bei beiden Erkrankungen, und auch auf die gleiche Tatsachenverknüpfung: Hypercholesterinämie, beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit, normaler Blutdruck bei der Nephrose, der Schwangerschaft und oft auch am Ende von Infektionskrankheiten.

Durch *Fahräus, Höber, Linzenmeier* wissen wir, daß Agglutination und Sedimentierung von Erytrocyten in Fibrinogen am raschesten, in Globulin rascher, in Albumin am langsamsten vor sich geht, daß entsprechend der verschiedenen Lage des isoelektrischen Punktes für Albumin bei $p_H = 4{,}7$, für Globulin bei $p_H = 5{,}4$ und für Fibrinogen wahrscheinlich noch näher am Neutralpunkt, also noch näher der Reaktion der Blutflüssigkeit, die verschiedene elektrische Ladung der Erytrocyten bei Albuminhüllung relativ am stärksten negativ, bei Fibrinogen am schwächsten ist. Dies ist für die Erytrocytenagglutination und Senkungszeit entscheidend. Flockungsbereitschaft und Viskosität der verschiedenen Blutflüssigkeitseiweißfraktionen fallen bekanntlich in der gleichen Linie vom Fibrinogen über Globuline zum Albumin ab.

Die Übereinstimmung von Fibrinogenvermehrung und Globulinvermehrung im Blutplasma mit der Beschleunigung der Senkungsgeschwindigkeit in der Klinik haben *W. Starlinger, A. Frisch, W.* und *H. Löhr* u. a. gezeigt. Wir kennen aus der Literatur (*Moll, Langstein* und *Meyer, Limbeck* und *Pick, Berger* u. a.) die Vermehrung des Fibrinogens und Globulins bei Infektionskrankheiten, Pneumonie usw. Systematische Globulin-, Albuminkurven nach parenteraler Eiweißzufuhr

am Kaninchen teilte *Berger* aus dem *Doerr*schen Institut jüngst mit. Bei den verschiedenen Tuberkuloseformen findet sich entsprechend der Schwere der Erkrankung eine Verschiebung nach der Fibrinogen-Globulinseite (*Rusznyak, Barat* und *Kürty*). Eine relative Globulinvermehrung während der Schwangerschaft, die nach der Geburt wieder absinkt, findet *Haffner*. Daß auch vom 6. Monat ab der Fibrinogengehalt des Plasmas zunimmt und zur Zeit der Geburt die höchsten Werte erreicht, ist eine durch *Becquerell* und *Rodier, Dienst, Gram, Krösing, Landberg* und *Lewinski* bekannte Tatsache, die auch durch die letzten Untersuchungen von *Rusznyak* und seinen Mitarbeitern wieder bestätigt wird, der Albumin-Globulinindex wird zu 0,6—1,3 anstatt 1,6—2,6 beim Normalen, Fibrinogenwerte betragen anstatt 0,12—0,24%, dann 0,23—0,48%.

Die Verschiebung nach der Globulin-Fibrinogenseite tritt also hier in der Schwangerschaft parallel mit der Hypercholesterinämie auf, noch eklatanter ist die gleiche Parallele bei den Nephrosen.

So fand schon *Eppstein*, dessen Ergebnisse neuerdings von *Linder, Lundsgaard* und *van Slyke* bestätigt worden sind, eine Verminderung des Albumin-Globulinquotienten *Rusznyák, Barát* und *Kürthy* geben dafür die niedrige Zahl von 0,9—1,1 an. Die Fibrinogenmenge, welche normal 5% des Gesamteiweißes beträgt, steigt auf 21—28, 1 mal sogar auf 37% desselben an; die nicht im Plasma, sondern im Serum gemachten Eiweißbestimmungen täuschen daher dann eine Hypalbuminose vor. Auch *Kollert* und *Starlinger* konstatieren bei Nephrosekranken die gleiche Vermehrung des Fibrinogen bis etwa zum 9fachen, des Globulin bis zum 4fachen der Norm, im Stadium der Ödembereitschaft ist ebenfalls die Vermehrung des Fibrinogens ausgeprägt gegenüber der ödemfreien Zeit. *Kollert* und ebenso *Rusznyák* erblicken in der Fibrinogenvermehrung die wesentliche Ursache der Ödementstehung der Nephrosen, allerdings bestehen über die Art und Weise der Ödementstehung zwischen beiden starke Differenzen. *Kollert* denkt an eine primäre Quellung des auch im Gewebe vermehrten Fibrinogens, während *Rusznyák* infolge der mehr auf die Blutflüssigkeit beschränkten Verschiebung der Eiweißkörper eine hochgradige Änderung des Donnangleichgewichtes zwischen Blut und Gewebe als Ursache der herabgesetzten osmotischen Saugkraft des Blutes und damit der Ödementstehung ansieht.

Diese Tatsachen und Theorien sind so eingehend mitgeteilt wegen ihrer großen Bedeutung für das Hypertonusproblem. Denn eine so hochgradige Verschiebung der Eiweißkörper in der Blutflüssigkeit wird sich, ob man nun als primär eine vorläufig noch hypothetische Veränderung in der Eiweißzusammensetzung vieler Zellen selbst (*Herzfeld* und *Klinger*) annimmt oder nicht, auswirken auf die von ihr so abhängige Gefäßwand, auf Capillaren, wie auf Muskelfasern der Arteriolen und

Arterien. Ähnlich wie die Modellversuche an roten Blutkörperchen von *Brinkmanns* und *van Damms* u. a. zum Verständnis herangezogen wurden für den Wirkungsmechanismus des hydrophoben Cholesterin auf die Muskelzellen geschieht es jetzt bei der pathologischen Fibrinogen- und Globulinanreicherung des Blutes der Nephrose, der Gravidität und der Infektionskrankheiten. Wie die Adsorption von verschiedenen Eiweißionen bei der Entstehung der Grenzflächenpotentiale der Blutkörperchen eine ausschlaggebende Rolle spielt, bei Albumin zur stärksten negativen Ladung führt, und bei Globulin und Fibrinogen zu einer abnehmend schwächeren, so könnte auch die Polarisation an den Phasengrenzen, den „Membranen", der glatten Muskeln durch solche Änderungen im Blutplasma weitgehend beeinflußt werden, und ähnlich wie dem Phänomen der Blutkörperchenagglutination hochgradig herabgesetzt sein bei starker Fibrinogen- und Globulinanreicherung anstatt normalen Albumingehaltes. Grenzflächenkräfte würden dadurch sehr herabgesetzt, es könnte ein der theoretisch anzunehmenden Cholesterinwirkung sehr entgegengesetzter Effekt eintreten. Wir kämen also zu einem für die Entstehung des Hypertonus wesentlichem Antagonismus auch der Eiweißkörper neben verschiedenen anderen chemischen Bestandteilen der Blutflüssigkeit. Es würden wie Cholesterin-Lecithin unter den Lipoiden so auch Albumin = Globulin und Fibrinogen unter den Eiweißkörpern der Blutflüssigkeit in einem gewissen Antagonismus stehen, die Wirkung beider Gruppen, der mehr zur Abdichtung und Entquellung führenden linksstehenden und der mehr Permeabilität begünstigenden rechtsstehenden könnten sich auf der einen Seite summieren, und auch gegenseitig je nach dem Maß der Beeinflussung aufheben. Der sehr niedrige Blutdruck bei vielen schweren Infektionskrankheiten, vielen Tuberkulosen, und bei den Nephrosen mit der gleichzeitig herabgesetzten Adrenalinreizbarkeit würde also nach dieser Ansicht durch ein dabei verändertes Grenzflächenpotential der glatten Gefäßmuskelfasern, das infolge Fibrinogen- und Globulinanreicherung näher am Neutralpunkt und der Reaktion der Blutflüssigkeit läge, mitbedingt sein.

Außerdem aber geben im Zusammenhange mit klinischen Feststellungen E. *Meyers* über die Wirkung kleiner Mengen kristalloider Stoffe gemachte Untersuchungen *Handovsky* über die Beeinflussung der *direkten Ausschüttelbarkeit des Cholesterins* aus dem Blutserum wichtige Hinweise über gegenseitige Beziehungen zwischen Cholesterin und den Serumeiweißkörpern.

Es wurde die Menge des direkt mit *Äther* ausschüttelbaren Cholesterin, also die Festigkeit der Cholesterinbildung im Serum festgestellt, und die sehr interessante Tatsache gefunden, daß durch intravenöse Injektion von 1 g Traubenzucker oder 0,35 g NaCl beim Menschen eine Veränderung des Kolloidgefüges des Blutes mit einer Vermehrung des

direkt ausschüttelbaren Cholesterins hervorgerufen werden kann, die auch in vitro am Serum normaler Rinder und kranker Menschen hier meist parallelgehend dem intravenösen Effekt festzustellen ist. Auf indirektem Wege, da manchmal Blutdrucksenkung nach solcher Injektion bei Hypertension beobachtet wurde, und bei Durchspülung von Coronargefäßen oder von Kaninchenohrgefäßen nach *Krawkows* Methodik nach Traubenzuckerzusatz zu den sonst in unveränderter Form Gefäßkontraktion auslösenden Seren Gefäßdilatation auftrat, kommen *diese Autoren* auch zu der Vermutung, daß *dem Cholesterin und zwar dem hydrophogen Anteil desselben eine Bedeutung für die Aufrechterhaltung des Tonus der Gefäße zukommt.*

Diese ganz unabhängig von des Verf. Untersuchungen gleichzeitig mit ihm auf dem Internistenkongreß 1924 zuerst mitgeteilten Beobachtungen gaben Veranlassung, an einer Reihe von Seren mit Hypercholesterinämie aus verschiedener Ursache, des Cholesterins „direkte Ausschüttelbarkeit" festzustellen.

Es wurde dabei nach der von *Handovsky* mitgeteilten Methodik 6 Stunden lang jedes Serum mit der doppelten Äthermenge ausgeschüttelt in stets gleichbleibender Stärke durch einen immer mit derselben Stromstärke betriebene Dynamoschüttelapparat. Es wurde bestimmt nach der früher beschriebenen modifizierten colorimetrischen Methode von *Autenrieth* und *Funk* das direkt mit Äther, 8 cbm auf 4 cbm Serum, ausgeschüttelte Cholesterin, der Restbestand an Cholesterin in diesem Serum und die Gesamtmenge des Cholesterins im nicht vorbehandelten Serum. Außerdem wurde bei einer Reihe von Fällen als Bestimmung II durchgeführt das gleiche Verfahren nach Zusatz einer geringen Kochsalzmenge von 0,1 ccm einer 5 proz. Kochsalzlösung auf je 1 ccm Serum, um in die Kolloidstabilität der Sera einen indirekten Einblick zu gewinnen.

Der direkt ausschüttelbare Anteil des Cholesterins war in unserer Untersuchung gegenüber den *Handovski*schen ein sehr erhöhter, die Intensität des Schüttelns ist bei diesem, ja auch nur einen etwas groben Einblick in das komplizierte System der Schutzkolloidwirkung gestattendem Vorgehen sehr entscheidend, ebenso wie beim Buttern der Milch, daher können solche Bestimmungen nur relative, auf gleiche Schüttelintensität in gleicher Zeiteinheit zu beziehende Werte ergeben. Da *Handovski* festgestellt hat, daß viel Cholesterin nur aus albuminreichen Seren direkt ausschüttelbar ist, daß nicht eine Parallele zwischen Globulingehalt, sondern zwischen Euglobulingehalt und Ausschüttelbarkeit besteht, und daher viel Cholesterin nur aus euglobulinarmen, weniger als 1,4% enthaltenden ausschüttelbar ist, und er demnach einen Teil des Cholesterins im Serum in einem durch das viscose Euglobulin geschützten Zustand vorhanden annimmt, so wurde Euglobulin, Globulin-

und Albumingehalt einiger Seren mitbestimmt, nachdem uns vorausgegangene Untersuchungen in einer Reihe von Fällen das zu erwartende Resultat ergeben hatten, daß eine Verschiebung des Albumin-Globulinverhältnisses nach der Globulinseite bei dem primären Hochdruck nicht bestand. Die Technik wurde nach *Robertson-Reiss* gewählt, nach der im *Abderhalden*schen Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden gegebenen Darstellung von *Reiss*, die Euglobulinausfällung geschah dabei durch Kohlensäure.

Aus dieser Zusammenstellung der direkten Cholesterinausschüttelbarkeit bei verschiedenen Hypercholesterinämien geht hervor, daß bei den unkomplizierten genuinen Hypertensionen und bei Diabetikern die Menge des direkt ausschüttelbaren Cholesterins die relativ größte ist, ca. 90%, daß sie bei Nephrosen (65%, 53%) in den späteren Monaten der Gravidität (42—59%) und bei in Besserung befindlichen Infektionskrankheiten (23—71%) deutlich geringer ist. Über das Verhältnis zu den Bluteiweißkörpern gibt die Zusammenstellung noch keine genügende Auskunft, doch ist folgendes klar: Am Ende der Gravidität auf der Höhe der Infektionen und bei Nephrosen, wo die Verschiebung zur Globulin-Fibrinogenseite bekannt ist, sehen wir deutlich die stärkere Fixierung des Cholesterins im Serum. Von den Farbenänderungen des Goldsols (*Iredale*) wissen wir auch, daß Albumin als Kolloid am wenigsten schützt, Paraglobulin stärker, Euglobulin am meisten. Direkt im Sinne von *Handovski* für die besondere Bedeutung des Euglobulins ist der in seiner theoretischen Verwertung bei dem komplizierten Krankheitsbild: Diabetes mit Koma, genuine Hypertension, schwere Leuchtgasvergiftung infolge Suicidversuches, Hirnblutungen, schwer zu erfassende Fall Nr. 8 mit ganz niedrigem Albumin-Globulin-Index und nur 32% ausschüttelbaren Cholesterin zu nennen und außerdem vielleicht noch Fall 5 mit 54% mit einem Hypertonus bei kleincystischer Degeneration der Ovarien 10 Tage nach einer die Serumeiweißverhältnisse stark (*Löhr*) beeinflussenden Laparatomie. Die von *Handovski* festgestellte Tatsache, daß viel Cholesterin nur aus euglobulinarmen bzw. albuminreichen Seren direkt ausschüttelbar ist, würde mit unseren Befunden besonders bei genuiner Hypertension und zwei Diabetikern übereinstimmen.

Interessant ist für die Frage auch Fall 18, wo 4 Wochen nach überstandenem Typhus bei einem an die *Berger*schen Befunde im Tierexperiment erinnernden Albumingipfel im Gegensatz zu den eigentlichen Krankheitswochen bei anderen Typhuskranken große Mengen Cholesterin ausschüttelbar sind. Daß bei der Urämie die Ausschüttelbarkeit des Hypertonikerserums sich ändert (55%, 69%), ist ebenfalls wichtig, ebenso der Unterschied zwischen den früheren und späteren Monaten der Gravidität entsprechend der etwa gleichzeitig eintretenden Globulinvermehrung.

Tabelle der direkten Ausschüttelbarkeit des Cholesterins aus dem Serum bei verschiedenen Hypercholesterinämien.

I. Krankheit	Cholesterin direkt ausschüttelbar	Cholesterinrest im Serum	Prozente d. direkt ausschüttelbar. Cholesterins	Cholesterin-Gesamtbestimmung
I. Genuine Hypertension.				
1. R., ♀	0,256	0,022	92	0,282
2. ♀, + Hypothyreoidism	0,314	0,035	89,97	0,344
3. ♂, Kleinhirnblutung	I. 0,21	0,031	87	0,244
	II. 0,22	0,025	89	0,244
4. L., ♂	I. 0,208	0,01	91	0,218
	II. 0,22	0,02	91	0,246
5. A., ♀, Kleincyst. Deg. d. Ovar. Laparatom.	I. 0,15	0,075	67	0,2
	II. 0,19	0,03	86	0,21
6. W., ♂, Gen. maligne Schrumpfniere. Urämie	I. 0,163	0,07	69	0,215
7. S., ♀, Gen. Schrumpfniere, Dekomp., Urämie	I. 0,125	0,1	55	0,22
8. K., ♂, Diabetes, Koma, Gasvergiftung, genuine Hypertension, Hirnblutungen	I. 0,095	0,182	34	0,228
	II. 0,23	0,05	82	0,236
9. W., ♀, Hypertonus nach Glomerulo-Nephr.	0,19	0,035	84	0,215
II. Nephrose.				
10. M., ♂, Nephrose bei Lungentuberkulose	0,161	0,084	65	0,25
11. J., ♀, luetische Nephrose, kein Ödem	I. 0,144	0,125	53	0,228
	II. 0,226	0,01	96	0,22
III. Diabetes.				
12. M., ♀, schwerer Diabetes ohne Hypert.	I. 0,314	0,03	91	0,302
	II. 0,318	0,02	94	0,306
13. G., ♂, schwerer jug. Diab., kein Hypert.	I. 0,193	0,002	90	0,23
	II. 0,2	0,02	90	0,22
IV. Infektionskrankheiten.				
14. H., ♂, Typhus, 3. Woche	0,05	0,167	23	0,238
15. B., ♀, Typhus, 4. Woche	0,088	0,168	34	0,25
16. V., ♀, Ruhrrekonvaleszenz, Kastration	0,25	0,1	71	0,32

Tabelle (Fortsetzung).

I. Krankheit	Cholesterin direkt ausschüttelbar	Cholesterinrest im Serum	Prozente d. direkt ausschüttelbar. Cholesterins	Cholesterin-Gesamtbestimmung
17. S., ♀, Polyarthritis rheumat., gebessert	0,134	0,06	69	0,2
18. W., ♀, Typhusrekonvaleszenz, 4 Wochen entfiebert	I. 0,218	0,04	85	0,21
	II. 0,22	0,06	78	0,21
V. Graviditäten.				
19. B., 4. Monat	I. 0,16	0,04	80	0,2
	II. 0,19	0,02	90	0,21
20. B., 6. Monat	0,21	0,05	80	0,264
21. L., 8. Monat	0,096	0,15	42	0,228
22. S., 9. Monat	0,166	0,16	50	0,34
23. H., 9. Monat	I. 0,154	0,106	59	0,242
	II. 0,14	0,14	50	0,26

Eiweißfraktion im Blutserum.

Nr. der ersten Liste	1. Albumin %	2. Globulin %	3. Euglobulin %	1:2	1:3
I, 3	5,71	3,71	1,038	2,15	5,76
I, 4	7,02	1,3	1,16	5,04	5,96
I, 5	5,98	2,77	1,038	2,15	5,76
I, 8	2,87	4,4	1,038	0,65	2,76
III, 12	5,4	2,37	0,706	2,28	7,6
III, 13	7,11	1,34	1,108	5,31	6,41
IV, 18	8,1	1,01	0,82	8,02	9,9

Anm.: Nur kurz hingewiesen sei auf die Tatsache, daß bei der Addition von Rubrik 1 und 2 hier bei den Diabetikern und auch bei der Typhusrekonvaleszentin Nr. 18 und am Ende der Gravidität sich höhere Werte ergaben wie in der Rubrik 3, der Gesamtbestimmung. Es gehen bei der Verseifung der fettreichen Sera wohl Cholesterinester für die Gesamtbestimmung mit verloren, solche Erniedrigung des Gesamtwertes beeinträchtigt nicht die Brauchbarkeit unserer im wesentlichen auf Feststellung einer Vermehrung bei der Hypertension hin angestellten Bestimmungen.

Für das Hypertonusproblem ist die Tatsache einer *verschieden starken Bindung des Cholesterins an die Serumeiweißkörper* von großer Bedeutung. Ob dabei dem Euglobulin eine ganz besondere Bedeutung zugeschrieben werden muß, braucht hier nicht entschieden zu werden, wichtiger ist die Feststellung, daß in den albuminreichen Seren der Hypertoniekranken der kolloidale Schutz ein geringerer zu sein scheint wie in den globulinreichen Seren der Gravidität, Nephrosen und Infektionen. Eine *stärkere relative Cholesterinvermehrung im Sinne gesteigerter Ausschüttelbarkeit* ist daher in dem *albuminreichen Serum der genuinen Hypertension* vorhanden, diese sehr bedeutsame Tatsache steht im Gegensatz zu der *relativen Herabsetzung* von wirksam werdenden hydrophoben Cholesterin, wie sie *bei Nephrosen, Gravidität, Infektion* festgestellt werden konnte. Das Mengenverhältnis des Gesamtcholesterins ist nicht bloß entscheidend.

Recht wichtig ist die starke Umwandelbarkeit des direkten Ausschüttelerfolges durch den Zusatz so kleiner NaCl-Mengen, wie es auch hier bei Nr. 5, 8, 11, nicht jedoch bei der Gravida Nr. 23 eintritt, ebenso die von *Handovski* betonte Tatsache, daß Verdünnung des Serums mit destilliertem Wasser, also eine Herabsetzung des Salzgehaltes, stets die Menge des ausschüttelbaren Cholesterins vermindert. Für die gute Wirkung großer Aderlässe bei Hypertension mit der ihr nachfolgenden Hydrämie bietet diese Tatsache vielleicht eine einleuchtende Erklärung, die primäre Senkung des osmotischen Druckes (*Magnus, Hösslin*) spricht auch für solche Wirkung, die allerdings bald durch die eintretende Hyperchlorämie und Hyperglykämie aufgehoben wird.

Schwerer ist der von *E. Meyer* geschilderte günstige Effekt der Injektion kleiner Mengen krystallinischer Lösungen zu erklären, neben der von ihm auch angenommenen beim Hypertoniker erst langsamer (*E. Adler*) einsetzenden Hydrämie ist meines Erachtens folgendes möglich: Die plötzlich hochgradig gesteigerte Lockerung des hydrophoben Cholesterins führt zu einem erleichterten Ausfall desselben in der Intima der Gefäße, ähnlich wie es der Fall sein kann bei vielen schweren Atheromatosen ohne Hypertonus, dagegen tritt die erst nach Passage des Intimafilters eintretende Möglichkeit der Einwirkung auf Mediamuskelfasern zurück.

Die Feststellungen *Handovskis* von der Bedeutung der Zusätze kleiner Mengen NaCl, KCl, CaCl, kleine Zusätze erhöhen, größere vermindern das ausfallende Cholesterin, geben vielleicht auch einen Hinweis für die Klärung der von *Falta* und seinen Mitarbeitern *Daniel* und *Högler* erhobenen Feststellungen einer Überhöhung des gesteigerten Blutdrucks bei plötzlicher oraler Zufuhr solcher Salzlösungen. Es ist, das zeigt klar der Effekt dieser Ausschüttelungsversuche, die in der vorausgehenden Arbeit mit *Herrmann* zusammen betonte Bedeutung der Lösungssta-

bilität der kolloidalen Cholesterinsuspensionen im Blutserum für die Adsorption desselben an die Gefäßwand maßgebend. Änderungen derselben durch Änderung der Elektrolytzusammensetzung der Blutflüssigkeit können jederzeit zu einer relativen Cholesterinvermehrung führen und dann um so stärker die Gefäße beeinflussen, wenn es nicht bei zu starker Lockerung zu einem sehr schnellen Ausfallen in die Intima kommt.

Solche relativen Vermehrungen an hydrophoben Cholesterin können in der Genese der Hypertension im dauernden Wechsel des Ionenmilieus eine ganz bedeutende Rolle spielen, ebenso auch bei besonders erleichtertem Ausfallen für die Entstehung einer *Atheromatose* entscheidend sein. Die relative Verminderung des ausschüttelbaren Cholesterins zeigt außerdem, daß solche stärkere Fixierung an Serumeiweißkörper Ursache sein kann einer gestiegerten Retention des Cholesterins im Organismus, die Ausscheidungsstörung kann also neben den anderen Möglichkeiten, im wesentlichen der Änderung des Leberfilters, auch zurückgeführt werden auf eine gesteigerte Bindung im Serum.

2 Faktoren, die zur Entwicklung der Hypertension als wichtige Helfer beitragen, sind noch zu nennen: Das erste ist der *Einfluß des Alterns des Organismus*, wie er etwa bei *Schade* dargestellt ist, *Munk* hat auch bereits von einem Altern der Kolloide als wichtig für die Genese der Hypertension gesprochen. Die bekannte allgemeine Wasserverarmung der Gewebe, ihre verringerte Quellbarkeit, an den Arterien nach kurzer Mitteilung *Dietrichs* auch erkennbar, die Abnahme der Diffusionsdurchlässigkeit von Körpermembranen (*Schade*), die bereits früher besprochene Abnahme der Elastizität aller Gefäße sind der hier angenommenen Cholesterinwirkung durchaus gleich gerichtete Einflüsse — zuviel Cholesterin bedeutet eben oft nichts anderes wie ein zu früh und zu hochgradig einsetzendes Altern der Muskelfasern der Arterien und Arteriolen! — die im Alter zum physiologischen Altersblutdruckanstieg den entscheidenden Grund abgeben, durch entsprechende Beeinflussung auch der kleinen und kleinsten Arterien. Zusammen mit reichlichem Angebot von hydrophoben Cholesterin können ja in höherem Alter besonders eklatante Anstiege entstehen, das entspricht den früher geschilderten klinischen Tatsachen. Von einer physiologischen, allgemeinen Hypercholesterinämie des Alters, die von *C.* und *M. Parhou* behauptet worden ist, kann nach unseren Erfahrungen im allgemeinen nicht die Rede sein, wohl häuft sich dort die Hypercholesterinämie, Zurückgehen von Keim- und Schilddrüsenfunktion ist dafür wohl wesentlich, doch konnten auch eine ganze Reihe von Bestimmungen mit normalem Cholesteringehalt bei alten Leuten erhoben werden, oft sogar mit Werten an der unteren Grenze der Norm. Ob ein besonders

starkes Absinken des Kolloidschutzes für das Cholesterin, ähnlich wie es *Schade* für das Calcium annimmt, gerade bei solchem Abfallen im Alter zu einem gesteigerten Ausfall in die Intima führen kann und so Ursache der Atheromatose abgibt, bleibe noch dahingestellt. Es ist aber nach unseren eigenen Erfahrungen nicht unwahrscheinlich.

Zweitens ist zur Erhaltung einer starken Entquellung der Gefäßmedia wichtig die Feststellung der *hohen Serumeiweißwerte* (*Veil*, *Nonnenbruch* u. a.), oft begleitet von einer mäßigen Vermehrung der Erythrocyten und des Hämoglobins bei Hypertensionen, wie es auch hier immer wieder festgestellt werden konnte. Diese Bluteindickung kann zuerst eine sekundäre Folge des Blutdruckanstiegs sein, etwa wie nach Adrenalininjektion, dauernd beibehalten spielt sie eine Rolle gleich einem Circulus vitiosus durch ihre, wenn auch nur geringe, Hypertonie und durch die Beeinflussung des Donnangleichgewichtes und führt eine stärkere Entquellung der Gewebe und Gefäßmuscularis mit herbei. Die Neigung zu großen Ödemen ist selbst bei versagendem Herzen bei vielen der mageren Hypertoniker oft eine sehr geringe, die seltenen Fälle mit großem Ödem gehen mit vermindertem Blutcholesteringehalt einher, dessen Entstehungsbedingungen scheinen demnach komplizierter zu liegen.

Hypercholesterinämie und Konstitutionstyp der genuinen Hypertension.

Der ursprüngliche Ausgangspunkt dieser Untersuchung mit der Frage: ist beim Hypertoniker entsprechend den experimentellen Beobachtungen eine Hypercholesterinämie vorhanden? hat nach ihrer ersten Bejahung zu einer Reihe sehr verwickelter Fragestellungen geführt. Wir sahen, wie der Wirkungsmodus einer Hypercholesterinämie zum Teil in engsten gegenseitigen Beziehungen verbunden ist mit endokrinem Apparat, vegetativem Nervensystem, den Bluteiweißkörpern, den Salzen und überhaupt dem gesamten ionalen Milieu, wir sahen dabei die Möglichkeit einer relativen Hyper- und Hypocholesterinämie sich bieten entsprechend dem abgeschwächten oder verstärkten kolloidalen Schutz der Serumeiweißkörper und sehen uns nun, nachdem die Einzelbedingungen in diesem Ursachenkomplex soweit wie möglich zu erklären versucht ist, gerade wegen dieser Kompliziertheit der Bedingungen vor das für eine Zusammenfassung des gesamten klinischen Bildes „genuiner Hochdruck" so wichtige Problem gestellt:

Sind nun eigentlich in dem Krankheitsbild und im Konstitutionstyp der genuinen Hypertension für die als Grundlage der Auseinandersetzung entwickelte Theorie einer stärkeren Membranabdichtung durch eine absolute oder relative Hypercholesterinämie weitere Anzeichen zu finden? Ein solcher physikalisch-chemischer, durch die besondere Anreicherung eines Stoffes bedingter Vorgang könnte nicht nur an der

Gefäßmedia sich abspielen, er müßte an vielen Geweben wahrscheinlich omnicellulär wirksam sein.

Es kann hier noch nicht auf das große, der Medizin sich zur Zeit erst schärfer und bei dieser Gelegenheit ganz besonders klar darbietendem Problem einer im ganzen Organismus vorhandenen Änderung der „Membranen" unter pathologischen Verhältnissen in gründlicher Weise eingegangen werden. Exakte Beobachtungen und Kenntnisse verlangt dieses noch wenig bearbeitete, für Förderung unserer Erkenntnisse verschiedener Konstitutionstypen und Krankheitsbereitschaften wahrscheinlich recht fruchtbare Gebiet. Es können daher nur einige für das Spezialproblem des Hypertonus wichtig erscheinende Hinweise gegeben werden.

1. Die *Verzögerung der Aderlaßhydrämie* bei den genuinen Hypertension um 24—72 Stunden nach der Venaesektion und die *hochgradige Verlängerung* des hydrämischen Stadiums nach dem Aderlaß.

Die normale Aderlaßhydrämie dehnt sich höchstens bis zu 48 Stunden nach dem Eingriff aus, oft ist sie viel früher verschwunden, bei der Hypertonie kann sie wochenlang dauern; *Veil*, dem wir so eingehende Untersuchungen auf diesem Gebiet verdanken, zeigt eine Kurve, auf der nach 10 Wochen noch nicht die Rückkehr zu den früheren Serumeiweiß- und Hämoglobinwerten eingetreten war.

Genau so bewirkt nach der auf den Feststellungen von *Lipschütz*, *Veil*, *Nonnenbruch*, *Bürger* und *Hagemann* aufgebauten Untersuchung von *E. Adler* die Injektion hypertonischer Traubenzuckerlösung, 60 bis 90 g in 100 Wasser, beim Hypertoniker einen ganz verlangsamten Eintritt der Blutverdünnung, hochgradige Verzögerung ihres Verschwindens gegenüber dem Normalen. Daß eine abnorme Gefäßfunktion hier vorliegt, meint auch *Veil*. *Adler* glaubt, weil durch Jodkali diese Blutverwässerung schnell zu beseitigen ist, an einen erhöhten Quellungsdruck der lyophilen Serumkolloide als Ursache.

Sehen wir in einer Überdichtung durch Cholesterin auch an der Capillarwand ein sehr wesentliches Moment der genuinen Hypertension, so gibt diese *lipoidogene Membranüberdichtung der Capillaren* die einfachste Erklärung ab für den verzögerten Eintritt der normalen Hydrämie nach Aderlaß oder Injektion hypertonischer Traubenzuckerlösung und ihr so lang hingezogenes Verbleiben. Die Barriere zwischen Gewebsflüssigkeit und Blut ist eben überdichtet. Dies Beispiel ist das schönste für eine solche physikalisch-chemische Änderung am gesamten Apparat der kleinsten Gefäße. Daß gerade Jodkali eine solche Überdichtung aufhebt, deckt sich ganz mit der früher angedeuteten, späte noch genauer erklärten Ansicht des Verfassers über die Jodkaliwirkung beim Hypertonus.

2. Es bietet der Konstitutionstyp der Mehrzahl der genuinen Hypertoniker eine Reihe von Tatsachen, die wohl gut bekannt sind und im

Schrifttum am schärfsten erfaßt wurden von dem Prager Kliniker *R. Schmidt*, welche in die gewünschte Richtung weisen.

Es handelt sich bei ihnen oft um kräftig und gedrungen gebaute *Stehniker*, um gut zur Dauerleistung in körperlicher und auch geistiger Arbeit geeignete Menschen, nicht mit schnell zuckenden Muskeln oder raschen Bewegungen, nicht mit leichter Ansprechbarkeit und schneller Ermüdbarkeit, wie es beim mehr asthenischen Konstitutionstyp und auch dem Sportsmann dieses Typs, dem Kurzstreckenläufer und Springer der Fall ist, sondern bei mehr schwerfälliger Beweglichkeit mit langsam ansprechender, aber starke Dauerleistung abgebender Muskulatur von gutem Tonus: Ringertyp! Der Vergleich mit den früher ausgeführten experimentellen Erfahrungen der Physiologen mit den auf Reiz schnell zuckenden, aber bald ermüdenden cholesterinarmen weißen und den cholesterinreichen braunen Muskeln, die auf Reiz langsam zucken, aber sehr spät ermüden mit sehr langer Dauerleistung drängt sich hier auf beim Hinblick auf die Muskelleistung des flinken Asthenikers mit normalen oder zu niedrigen Cholesterinwerten und des langsameren aber kräftigerem Menschen vom Typus apoplekticus mit höheren Cholesterinwerten.

Die Neigung zum *Fettansatz*, die Verknüpfung mit echter Fettsucht, trotz mäßiger kalorischer Zufuhr ist bei vielen Hypertensionen ein sehr ausgesprochenes Zeichen. Eine omnicelluläre Oberflächenüberdichtung durch ein Überangebot im Organismus an Cholesterin kann sehr wohl hier eine entsprechende Ursache sein. Auch das in unserem Material allerdings seltene Vorkommen von dauernd etwas niedrigen Körpertemperaturen (*R. Schmidt*), in Kombination mit einer Subfunktion der Schilddrüsen und Geschlechtsdrüsen, und die häufig zu beobachtende herabgesetzte Neigung zur Fieberreaktion nach Proteininjektion (*R. Schmidt*, *Kauffmann*, eigene Beobachtung) sprechen für eine herabgesetzte Fähigkeit ausgedehnter Zellkomplexe zu ganz normaler Verbrennung und ihrer schnell ansprechenden Steigerung.

Die „*Zellatmung*“, für welche es in dieser Fragestellung gleichgültig ist, ob es sich um echte Oxydation oder mehr um Dehydrierungsprozesse handelt (*Wieland*, *Lipschütz*), ist nach *Warburg* als Verbrennungsort an die Grenzschichten zwischen flüssigem Zellinhalt und den festen Strukturteilen gebunden, Oberflächenenergie und Kolloidzustand der Strukturteile der Zelle spielen dabei eine entscheidende Rolle. Die Bedeutung der Zellpermeabilität ist dabei nicht immer leicht faßbar, *Warburg*, *Rona* und *Grassheim*, *Ellinger* können zeigen, daß Gefrieren und Wiederauftauen der Plasmahaut den Sauerstoffverbrauch nicht steigert, sie zeigt sich jedoch deutlich nach Zerstörung der Membranen in Salzempfindlichkeit und Atmungshemmung von Vogelblutkörperchen und der dann sofort atmungshemmenden Wirkung des Chinins

an Hefezellen. Hefezellen atmen unter dem Einfluß des Alters weniger. Calcium hemmt, Kalium steigert die Zellatmung. Von endokrinen Drüsen zeigen *Adler* und *Lipschütz* durch Thyreoidin stärkste Steigerung der Zellatmung, durch Nebennierenadenome und Winterschläferpankreas stärkste Hemmung. Über das Cholesterin bringt *Grassheim*, der in einer dankenswerten Übersicht über die Zellatmung kürzlich berichtete, keine direkten Angaben, aber wenn *Abderhalden* und *Wertheimer* beim Diabetes starke Herabsetzung der Zellatmung finden, und bei der Beri-Beri-Krankheit außer *Abderhalden* und seinen Mitarbeitern *W. R. Hess* eine Verminderung der Gewebsatmung feststellt, so wissen wir durch ausgedehnte klinische Untersuchungen beim Diabetes und die Feststellung *Hottas* sowie *Berberichs* und *Hottas*, daß bei beiden eine Cholesterinvermehrung vorhanden ist. Die Möglichkeit einer solchen direkten Cholesterineinwirkung auf die Zelleinwirkung durch Membranüberdichtung ist also gegeben. Für den Diabetes spielt dieser Faktor für die dabei herabgesetzte Kohlehydratverbrennung in der Peripherie (*Nothmann*) vielleicht eine bedeutende Rolle.

Aus den *Tierexperimenten Wackers* und *Hueks*, welche der Frage nach dem Einfluß reiner Cholesterinzufuhr auf die Gewichtsverhältnisse besondere Aufmerksamkeit schenkten, geht hervor, daß eine Cholesterinbeigabe zu der gewöhnlichen Nahrung die Gewichtszunahme entschieden begünstigt. *Versé* fand ebenfalls, daß Cholesterinzugabe Gewichtszunahme bedingte, stärker wie reine Ölzufuhr. Fettansatz und Cholesterin zeigen also auch hier enge Verknüpfung.

Die *herabgesetzte* Neigung zur *Schweißbildung*, die seltene Kombination von Hypertonus mit hypersekretorischen Beschwerden am Magen und im Darm (Kolika mucosa, Diarrhöenneigung), Eigenschaften, die er mit der gesamten Gruppe des Athritismus gemeinsam hat, sprechen für eine herabgesetzte oder geringe Neigung zu gesteigerter Permeabilität im Gebiet der Drüsensekretion. Ähnlich ist vielleicht auch die Harnsäurevermehrung im Blute (*E. Kraus*) infolge eines erhöhten Wehrs der Nierenepithelien durch Überdichtung verständlich. Die Neigung zur *Vermehrung der Erythrocyten beim Hypertonus*, schließlich bis zur Entwicklung der ausgesprochenen Hyperglobulie manchmal gesteigert, könnte auch in einem sehr reichlichen Cholesteringehalt der Körpersäfte mit herabgesetzter Zerstörbarkeit der Erythrocyten in der Milz entsprechend den experimentellen Hämolyseversuchen unter Cholesterinzusatz mitbegründet sein, gemeinsame Entstehungsmöglichkeiten bei der hypertonischen Form der Polycytämie (*Gaisboek*) eröffnen sich hier.

3. Für sehr wichtig halte ich im Gebiet der konstitutionellen Untersuchung *die geringe Entzündungsbereitschaft* vieler Hypertoniker: Die Neigung zu Erkältungskrankheiten ist eine auffallend geringe, Anginen, Bronchitiden, schwerere Grippen spielen die Anamnese eine ganz kleine

Rolle trotz der Häufung von Grippeepidemien gerade in den letzten Jahren.

Die Anamnesen ergeben in der Familie öfter die durch die Untersuchungen von *Weiss* besonders klar gewordene starke familiäre Disposition zum Hypertonus, das ist bei dieser Auffassung von genuinem Hochdruck als bedingt zum Teil durch eine Stoffwechselanomalie auch sehr gut verständlich, sonst jedoch nur wenig Wesentliches. Die Vorgeschichte der Kranken selbst zeigt außer den üblichen Hypertonusbeschwerden eine auffallend geringe Neigung von vielen zu Erkrankungen überhaupt. In den mittleren Lebensjahren sind die meisten sehr gesund, sehr robust und sehr widerstandsfähig gegen Witterungseinflüsse gewesen. Gallensteine, die nach *Chauffards* Auffassung gehäufter bei ihnen vorhanden sein müßten, sind bei uns nur 1 mal nachweisbar, und hier als Kalkcholesterinsteine in einer leicht entzündeten, Typhusbacillen beherbergenden Gallenblase.

Von 70 Kranken, deren Anamnese genauer vorlag, sind nur 28 außer an Kinderkrankheiten und bis zum Auftreten ihrer Hypertonusbeschwerden nach ihrer Angabe erkrankt gewesen, eine sehr geringe Zahl also. Hier waren vorhanden sehr interessanterweise für die Beziehung zum Konstitutionstyp des Arthritismus: 7 mal Gelenkrheumatismus, 1 mal Chorea mit Endokarditis, 1 mal chronisch-entzündliche Periarthritis, 1 mal Ekzem. Außerdem Erysipel 1 mal, Lungenentzündung verschiedener Art fand sich 5 mal, 2 mal schwere Grippe, 1 mal bei einer dieser Pat. auch Ruhr, 2 mal leichte und gut überstandene Encephalitiden, 3 mal Lues, die bei einem der Kranken zur akuten gelben Leberatrophie führte, 1 mal Lupus.

Sehr auffallend ist das geringe Vorhandensein von Lungentuberkulose, nur 3 mal fand sich diese, 1 mal als abgeheilter fibröser Prozeß bei einem Menschen, der früher starker Alkoholiker gewesen war, 1 mal gleichzeitig mit einem Diabetes und 1 mal bei einem endokrinen Zwerg mit Hypofunktion der Genitaldrüsen als sehr leichte ausheilende Spitzentuberkulose. Nur bei dem Diabetes war ein aktiver Prozeß mit Pleura-Empyem vorhanden, der Diabetes als mitdisponierender Faktor, ebenso der Alkoholismus, bieten noch besonders belastende Momente, trotzdem war nur bei dem Diabetesfall die Tuberkulose ohne Heilungstendenz.

Theoretisch sind diese Feststellungen von großer Bedeutung, weil die Schutzwirkung des Cholesterins bei Infektionen, wie sie durch *Leupold* und *Bogendörfer* gezeigt wurde und wie wir sie auch kennen durch die postinfektiöse Vermehrung des Blutcholesterins seit *Chauffard*, sich auch hier in dem Konstitutionstyp der Hypertoniker mit ihrer Hypercholesterinämie als Schutz gegen Infektionskrankheiten zeigt. Entsprechende Versuche an Kranken, die zum Teil veranlaßt worden sind durch *Embden* und seine Beobachtungen bei den Beri-Beri-Tauben, durch erhöhte Cholesterinzufuhr das bei diesem Konstitutionstyp Beobachtete nachzuahmen, sind bereits mit Erfolg hier durchgeführt. Über sie wird später berichtet. Außerdem ist diese geringe Entzündungsneigung auch wieder zum Teil zu deuten als Folge einer Capillarwand-

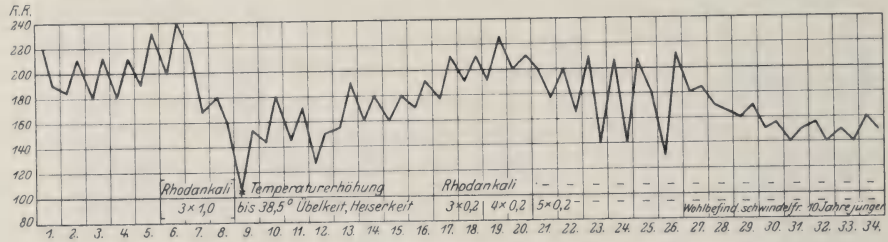
überdichtung mit einer Herabsetzung der Exsudationsbereitschaft auf bakterielle Gifte und andere Entzündungsreize.

Dieser Hinweis, daß verschiedenes für eine leichte Veränderung in der Funktion der Zelloberflächen bei der genuinen Hypertonie spricht, läßt sich also beibringen. Der verführerische Gedanke, bei diesem Konstitutionstyp von einer wirklichen allgemeinen „*Pathologie der Membranen*" an Capillaren und Zelloberflächen, herbeigeführt infolge einer *omnicellulären Überdichtung* durch das nichtwasserlösliche Cholesterin, unterstützt im Senium durch die Altersentquellung der Gewebe, bisweilen wohl auch durch ein Zurückgehen von zellatmungssteigernden Hormonen der Schilddrüse (und Keimdrüse!?), zu sprechen, würde sich erst dann mit völliger Sicherheit durchführen lassen, wenn exakte Untersuchungsmethoden ausgedehnter für solche Feststellungen zur Verfügung stehen.

Für den Verf. wurde der Gedanke: wenn diese am Gefäßsystem und in der Gesamtkonstitution anzunehmende Überdichtung von Membranen wirklich über gesteigerte Entquellung der Arteriolenmuskulatur zu einer Dauerblutdrucksteigerung führt, so muß eine energische physikalisch-chemisch wirkende Quellung eine starke Senkung des Blutdrucks erzielen, Veranlassung zu folgender Überlegung. Durch *Hofmeister* kennen wir die Bedeutung der lyotropen Reihen bei Einfluß von Alkali oder Erdalkalisalzen auf die hydrophilen Kolloide unter neutraler Reaktion.

Hofmeister versenkte u. a. Scheiben aus Gelatinegallerte in Salzlösungen von äquivalenter Konzentration und verfolgte die Änderung des Wassergehaltes. Deutliche Unterschiede in der Quellung zeigten sich dabei sowohl bei ungeänderten Kationen in der Reihe der Anionen, wie bei ungeänderten Anionen in der Reihe der Kationen. „Die Anionen ordnen sich nach ihrer Wirkung etwa in der Reihe: SO_4, Tartrat, Citrat < Acetat <, Cl < Brom, NO_3 < J < SCN, dabei bringen die Sulfate, Tartrate, Citrate oberhalb einer gewissen Konzentration die Gelatinegallerte zum Schrumpfen, in der gleichen Richtung, nur schwächer, wirkt Acetat, während die übrigen bei der gleichen Konzentration die Gelatine in steigendem Maße quellen machen." (*Höber.*) Weniger deutlich sind die Unterschiede bei den Kationen: Es gibt dort etwa die Reihenfolge Ca > Li > Na > Ka > Rb > Cs. Von der Anionenreihe wird besonders klar in gleicher Reihe wie Gelatinequellung die Erstarrungszeit von Gelatine, die Viskosität und osmotischer Druck beeinflußt und, was hier am wichtigsten erscheint, die Beeinflussung von Löslichkeit von Hühnereiweiß und Lecithin (*Höber, Porges* und *Neubauer*). Und hier wie dort gilt, daß der rechte Flügel der Anionenreihe besonders SCN und J manchmal nicht nur nicht fällen, sondern sogar eine Aufhellung der Lösung hervorrufen.

Bei dieser so ausgesprochenen quellenden Wirkung des Rhodans und Jods auf Eiweißkörper und das Lipoid Lecithin war stärker noch vom SCN wie vom J eine ausgesprochene Wirkung auf die hier angenommene gesteigerte cholesterinbedingte Überdichtung der Membranen der glatten Muskelfasern und die sekundäre Entquellung zu erwarten, da ja Eiweißkörper und Lecithin neben dem Cholesterin gerade in den Oberflächen vorhanden sind. Unter dem Einfluß dieser Anionen mußte das Gegenteil starke Quellung, Wassereintritt und Dehnung der glatten Muskelfasern, dadurch Sinken des peripheren Widerstandes im Kreislauf und damit des Blutdruckes eintreten. Die Wirkung war am stärksten zu erwarten, wenn aus der Kationenreihe das in ähnlicher Richtung wirkende Kalium gewählt wurde. Der erste Versuch wurde bei einem genuinen Hypertoniker mit alter Kleinhirnblutung gemacht, dessen monatelang geführte Blutdruckkurve tägliche Werte von 180—220 mm



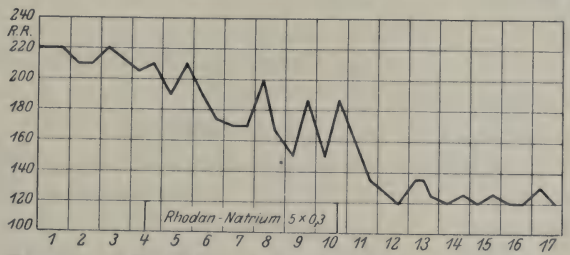
Kurve 11. Gr. ♂ 72 Jahre. Cerebellar-Apoplexie. Genuine Hypertonie.

Hg als Maximaldruck aufwies, nach einer peroralen Gabe von 3 g Rhodankali pro Tag war der Erfolg ein eklatanter. Nach 3 Tagen stürzte der Blutdruck des Patienten auf 105 mm Hg ab unter gleichzeitigem bald wieder schwindendem Temperaturanstieg bis 38,5. Der weitere Verlauf des Blutdruckes mit allmählichem Wiederanstieg nach Aussetzen des Rhodans, dann nach Rückkehr zur früheren Norm bei erneuter Zufuhr kleinerer Rhodanmengen vorübergehend ein Stadium großer täglicher steiler Zacken der Blutdruckkurven und schließlich monatelang anhaltende Einstellung auf 140—160 mm Hg kann aus der angefügten Kurve ersehen werden.

Ein vorsichtiges Vorgehen mit 1—1,5 g Rhodankali am Tage ließ denselben Effekt zu einem späteren Zeitpunkt bei anderen Kranken eintreten. Stets wurden zu diesen Versuchen Patienten gewählt, bei denen in mindestens 10—14tägiger Messung ein stabiler Hypertonus festgestellt worden war, Untersuchungen ohne diese Vorbedingung beweisen nichts für die blutdruckherabsetzende Wirkung eines Vorgehens, da Bettruhe und psychisches Ausruhen oft ein starkes Absinken des Gefäßtonus im Krankenhaus bedingen. Die Versuche sind oft wiederholt, vorläufig etwa 20mal, immer wieder ließ sich die gleiche Einwirkung

feststellen, auch mit anderen Rhodansalzen mit Rhodankali. Die Kaliumwirkung ist nicht unbedingt notwendig, sie scheint jedoch bei manchen Patienten die Intensität der Wirkung ganz besonders zu steigern, ebenso wie diese durch Kochsalzentziehung in der Nahrung anscheinend manchmal zu beschleunigen und zu verstärken war. Nur bei 2 Fällen fanden nur mäßige Senkungen statt von 230—250 auf 200—210 mm Hg, bei beiden waren verschiedene Erweichungsherde im Gehirn nach dem klinischen Bilde anzunehmen, das eine Mal auf Grund einer ganz hochgradigen Arteriosklerose bei einem Bleikranken. Es scheint, daß hier zentrale Störungen des Vasomotorenzentrums im Sinne *Kahlers* das Krankheitsbild mit beeinflußten und die ausgiebigen Senkungen des Blutdruckes verhinderten.

Für die Theorie, physikalisch-chemisch bedingte Entquellung der glatten Muskelfasern ist Ursache einer veränderten Tonuseinstellung



Kurve 12. P. ♀ 48 Jahre. Genuine Hypertonie bei Behandlung.

der Arteriolen bei genuiner Hypertonie, bietet der Rhodaneffekt eine starke Stütze. Die theoretisch noch so unklare, praktisch immer wieder angewandte Jodtherapie bei zu hohem Blutdruck erhält hier bei der engen Nachbarschaft zum Rhodan in der *Hofmeister*schen Reihe eine klarere Erklärung ihrer Wirkung wie bisher, wo man zu isoliert nur an die Änderung der Viscosität des Blutes dachte, sie wird bei weitem übertroffen von der des Rhodans. Beider Effekt zeigt ebenso der besonders starke des Kaliums in der Kationenreihe, daß Änderung im „physiologischen Ionenantagonismus" *Loebs* in der Genese der essentiellen Hypertonie, so wie es schon früher angedeutet wurde, eine wichtige Rolle spielen können, sowohl zur Verhinderung wie wohl auch zur beschleunigten und verstärkten Entstehung desselben.

Durch den liebenswürdigen Hinweis Herrn Prof. *Volhards* wurde ich darauf aufmerksam gemacht, daß von *Pauli* und *Pal* Rhodankali bereits für die Therapie des genuinen Hochdrucks empfohlen worden ist. Besonders *Pal* berichtet, wie durch späteres Nachlesen gern konstatiert wurde, in den „Gefäßkrisen" von ähnlicher starker Wirkung. Aber die Nachteile dieser Behandlung, psychische Störungen, Neigung zur Entzündungsbereitschaft, zu Exanthem, sind wohl die Ursache gewesen dafür, daß diese Therapie wieder so in Vergessenheit geraten ist, daß sie auf dem Kongreß für innere Medizin 1923 mit dem Hauptthema „Arterieller

Hochdruck" mit keinem Wort erwähnt wurde. Und selbst *Pal*, der doch über genaue Kenntnisse derselben verfügt, sagt zur gleichen Zeit: die kinetische Funktion beim Hypertonus zu behandeln, ist durch die bekannten spasmolytischen Agentien wohl möglich. „Den Tonus heben sie nicht auf. Es ist uns bisher nicht bekannt, welche Agentien, abgesehen vom Fieber und den zentral wirkenden narkotischen Mitteln, den Tonus abbauen oder vermindern."

Gerade dieses aber geschieht durch Rhodan, und da dessen Einwirkung theoretisch schon so weitgehend bekannt ist, wirft der starke Rhodaneffekt ein klärendes Licht auf das Problem der Tonusänderung bei der Hypertension. Wieweit das SCN am Krankenbett zur Therapie sich eignet, in welcher Form und unter welchen Bedingungen, wird zur Zeit noch genauer untersucht, es soll später darüber berichtet werden, ob die Hoffnung, durch eine andersartige theoretische Auffassung vom Wesen der Hypertension auch der ärztlichen Tagesarbeit eine Hilfe bringen zu können, sich erfüllt.

Auch die anderen bisher bekannten Methoden, den Blutdruck dauernd herabzusetzen, können auf ähnliche physikalisch-chemische Änderungen der Gefäßmuskeln zurückgeführt werden.

Es sei abgesehen von der bekannten flüchtigen Wirkung des Nitroglycerins und Amylnitrits, bei ihrer starken Lipoidlöslichkeit sind ähnliche Angriffsweisen für die Nitrite auf das pathologische Tonussubstrat in der Gefäßwand selbst nicht ausgeschlossen. Durch *Pals* gute Beobachtung wissen wir, daß fieberhafte Infektionen langdauernde Hypertonie mit quälenden angiospastischen Beschwerden zum Absinken und zur Beschwerdefreiheit bringen können. *F. Kauffmann* sah Ähnliches, ebenso der Verf. Durch Proteinkörpertherapie, am stärksten in der ihr nahestehenden Form der Schwefelinjektion (*Rusznyak*), bei der vielleicht gesteigerte Rhodanentstehung den Effekt verstärkt, haben wir auch bei manchem genuinen Hochdruck ein Mittel, diese Naturheilung durch Fieber mit gutem Effekt für einige Zeit zu imitieren.

Die Zellpermeabilität scheint sich im Fieber weitgehend zu ändern, der gesteigerte Stoffwechsel spricht für eine gesteigerte Atmung der Zellen, die Umstellung der Bluteiweißkörper zur Globulin-Fibrinogenseite gibt dabei wohl eine wesentliche Mitwirkung ab; bei Dauerkontraktion anderer glatter Muskelgebiete beim Asthma bronchiale, Ulcus ventriculi sehen wir ja auch durch künstliches Fiber gute Wirkung. *Kusczynski* sieht, wie nach parenteraler Peptonzufuhr eine Permeabilität für vitale Färbung für sonst nicht vital färbbare Leberzellen an der Maus eintritt. Stärkere Quellung der Gewebe bei Globulin-Fibrinogen-Vermehrung bei Fieber ist im Sinne der *Rusznyak*- und *Kollert*schen Theorien sehr gut möglich.

Die Art und Weise der Blutdrucksenkung scheint dann auch hier ähnlich wie beim Rhodan durch eine stärkere Wasseraufnahme der

Muskelfasern der Arteriolen vor sich zu gehen, der Effekt wäre dann dem des Rhodans verwandt.

Bleibt in den hier entwickelten Anschauungen über den Kreis der Bedingungen, die beim Menschen zum genuinen Hochdruck führen können, neben dem selteneren Blei das Cholesterin eine wesentlichste Grundlage für den Aufbau der Erkrankung, so verlangt auch deren *Behandlung* neben Eingriffen physikalisch-chemischer Art, die Entquellung und pathologische Tonussperre der Arteriolen anzugreifen fähig sind, wie etwa Rhodan, Jod, künstliches Fieber, eine weitgehende Berücksichtigung der Stoffwechselstörung „Hypercholesterinämie". Da wir sahen, daß der Hypertoniker im Gegensatz zum Normalen bei fettreicher Ernährung sein Blutcholesterinniveau zu erhöhen imstande ist, wird Beschränkung in cholesterinreicher Nahrung, Fett, Fleisch und Eiern unbedingt geboten sein. Ein in der Praxis oft eingeschlagenes Vorgehen, welches den genuinen Hochdruck ähnlich behandelte mit fleischfreier und eiweißarmer Diät wie die sekundäre Schrumpfniere, erhält so zum Teil eine theoretische Grundlage. Allerdings muß im Gegensatz zur sekundären Schrumpfniere auch gerade in den Fetten eine Beschränkung eintreten, von reichlich Eiweiß enthaltenden Nahrungsstoffen ist dies nur notwendig bei den an Cholesterin reicheren. Eine im wesentlichen aus Gemüsen, Obst und Kohlehydraten bei mittlerer Eiweißzufuhr bestehende Kost wird das Geeigneste für den zur genuinen Hypertonie Disponierten darstellen, denn ein fett- und fleischgemästeter Fleischermeister verdankt meines Erachtens nicht nur seine Fettsucht, sondern auch seinen Schlaganfall oft seinem Gewerbe. Daß daneben endokrine Behandlung des Cholesterinhaushaltes und Hochdrucks mit Ovarialtabletten, Testogan und Thyreoidin, psychische und körperliche Ruhe, daher auch Brom und ähnliches, im Kreis dieser Betrachtungen ihre Bedeutung behalten, daneben die altbewährte des die Gefäße dehnenden Atropins und des besonders an Kranz-, Hirn- und Nierengefäßen erweiternden Diuretins und seiner Verwandten, verlangt kaum besondere Betonung.

Zusammenfassung.

Die Entstehung des genuinen arteriellen Hochdruckes ist von einer großen Reihe von Bedingungen abhängig: nervöse, innersekretorische, chemische und vor allem physikalisch-chemische Beeinflussung der Arteriolenmuskulatur spielen dabei eine teilweise in inniger Wechselbeziehung stehende entscheidende Rolle. Die entsprechend experimentellen Feststellungen als sehr wichtig angesehene Untersuchung über den Cholesteringehalt des Blutserums ergab, daß die Hypercholesterinämie in einem großen Prozentsatz (71%) der genuinen Hypertonien festzu-

stellen ist, sie schwindet bei starken Dekompensationen mit großem Ödem und bei Kachexie und fehlt hier bei 80 Patienten außerdem nur bei 11%. Diese 11% zeigen, daß neben dem Cholesterin sicher auch durch andere Stoffe, etwa blutdrucksteigernde Eiweißabbauprodukte, die vielleicht infolge Störungen in der Leberfunktion z. B. bei der Gravidität oder auch infolge anatomisch schlecht faßbarer Nierenveränderungen im Sinne *Rombergs* weniger abgebaut oder ausgeschieden werden, ein primärer Hypertonus möglich ist, vielleicht auch selten einmal primär zentral am Vasomotorenzentrum aus. Überhaupt sei hier am Schluß der Ausführungen noch einmal mit aller Deutlichkeit betont, daß das Cholesterin nur als *ein* allerdings oft gefundener und entscheidender Faktor für die Genese des primären Hochdrucks angesehen wird. Daß an seine Stelle ähnlich wie nach den *Hülse*schen Untersuchungen bei der Glomerulonephritis Eiweißabbauprodukte als Sensibilisatoren für Arteriolen kontrahierende Reize treten, erscheint möglich, sie könnten zusammen mit dem Cholesterin der Hypertonus zu besonderer Intensität steigern. Bei Glomerulonephritis und ihren Folgezuständen ist die Hypercholesterinämie im allgemeinen nicht deutlich ausgeprägt. Migräne und Kastration zeigen als Vorausgänger der genuinen Hypertension ebenso wie jüngere Kranke dieser Art zwischen 30. und 50. Lebensjahr, daß der Cholesterinanstieg das primäre Moment darstellt.

Die Hypercholesterinämie bei Nephrosen, Gravidität und mechanisch bedingtem Ikterus führt nicht zum Hypertonus, weil sie dort in einem völlig anderen chemischen und besonders physikalisch-chemischen Milieu spielt, das keine erhöhte Resorption von Cholesterin in die Gefäßwand und keine Entquellung der Muskelfasern zustande kommen läßt, Mengenbestimmungen an Arterienstücken von Nephrose und Hypertonien zeigen dies, die sehr verschiedene Adrenalinempfindlichkeit, die herabgesetzt ist bei Nephrose, Ikterus, normal oder erhöht ist bei genuinen Hochdruck, sprechen auch für diese Auffassung.

Der Diabetes, mit Ausnahme des jugendlichen Unterdruckdiabetes, Gicht, Fettsucht, zeigen ebenso wie die Krankheiten mit primären isolierten Gefäßspasmen bei Migräne, intermittierendem Hinken, Raynaud, und angiospastischen Insulte am Hirn und Herzen eine der Hypercholesterinämie der Hypertension verwandte, zu ihr disponierende Vermehrung des Blutcholesterins.

Primäre konstitutionelle Hypotonie und sekundäre bei Infektionskrankheiten sind öfter von einem niedrigen Cholesterinspiegel begleitet.

Die Steuerung des für die Genese des Hypertonus hier als entscheidend aufgefaßten Cholesterinstoffwechsels geschieht, beim Hypertonus öfter nachweisbar, durch endokrine Drüsen: Keimdrüsen-Schilddrüsen-Subfunktion. Ein arterieller Hochdruck entwickelt sich aber nur unter bestimmten, seine Entwickelung begünstigenden Bedingungen des

endokrinen Apparates, des vegetativen Nervensystems, des Ionenmilieus und bei intakter Herzkraft.

Die Stoffwechselstörung Hypercholesterinämie kann außerdem anscheinend sehr verschiedener Genese sein. Eine funktionelle Lebersperre (Gravidität), eine stärkere Lockerung der Zellwandlipoide (Narkose, Nephrose?), eine Reaktion auf Infektionen und schließlich eine primäre Störung des Fettstoffwechsels (diabetische Lipämie) können sie bewirken, gesteigerte Bindung an Serumeiweißkörper kann anscheinend auch dazu führen.

Für die Entwickelung der Hypertension sind außerdem verschiedene Faktoren entscheidend:

1. Das Mengenverhältnis von Cholesterin zu Lecithin. Es ist anscheinend nicht verschoben zugunsten des Lecithins bei der genuinen Hypertension.

2. Das Verhältnis zu den Eiweißkörpern der Blutflüssigkeit. Neben der Möglichkeit direkter Einwirkung derselben auf den Tonus der Gefäßwand kann aus dem Ergebnis der direkten Ausschüttelbarkeit des Cholesterins aus dem Serum gefolgert werden, daß im Gegensatz zur unkomplizierten genuinen Hypertension und zum Diabetes bei Nephrosen, nach Infektionskrankheiten und bei Graviditäten in späten Monaten die Schutzkolloidwirkung durch Vermehrung der Globulinfraktion und des Euglobulins im Serum vermehrt ist. Die Menge des hydrophoben Cholesterins ist entsprechend dem hohen Albumingehalt bei genuiner Hypertonis also relativ vermehrt.

Unterstützend wirken für die Entstehung der Hypertonie die physiologische Altersentquellung und die erhöhte Eindickung des Hypertonikerserums.

In der Gesamtkonstitution der Hypertoniker finden sich eine Reihe von Tatsachen, die für eine allgemeine Überdichtung an den Membranen dieses Organismus sprechen. Die abnorme Aderlaßreaktion, der stenische Habitus mit guter Dauerleistung, die Neigung zum Fettansatz, zur Hyperglobulie, die herabgesetzte Entzündungsbereitschaft usw.

Der auf dieser theoretisch gewonnenen Anschauung einer cholesterinogenen Überdichtung der Gefäßwand sich aufbauende Versuch, durch das Anion Rhodan und das Kation Kalium am Menschen den erhöhten Blutdruck herunter zu setzen, zeigt durch seinen ausgesprochenen Erfolg besonders bei gleichzeitiger Kochsalzentziehung, wie entscheidend für das Verständnis der Genese des Hypertonus auch die Rücksicht auf den physiologischen Ionenantagonismus ist, und wie stark quellende Substanzen die Cholesterinentquellung der Gefäßwand zu beseitigen vermögen. Fieber wirkt ähnlich auch künstliches nach Schwefelinfektion. Die Cholesterinstoffwechselstörung beim Hypertonus verlangt Berücksichtigung in der Therapie desselben.

Literatur.

Adler, E., Klinisch-epxerimentelle Studien über die Gefäßfunktionen bei arterieller Hypertonie. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. München 1922, S. 258. — *Adler, L.*, Physiologie und Pathologie der Ovarialfunktion. Arch. f. Gynäkol. **95**, 349. 1912. — *Albrecht* und *Weltmann*, Über den Lipoidgehalt der Nebennierenrinde. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 14, S. 483. — *Anitschkow*, Über die Funktion der Gefäße isolierter Finger am gesunden und kranken Menschen. Verhandl. d. Petersburger therap. Ges. Februar 1922; ref. Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. — *Anitschkow*, Über die Tätigkeit der Gefäße isolierter Finger und Zehen am gesunden und kranken Menschen. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **35**, 43. 1923. — *Aschoff*, Zur Cholesterinämie der Schwangeren. Wien. klin. Wochenschr. 1911, S. 559. — *Aschoff* und *Backmeister*, Die Cholelithiasis. Jena 1909. — *Backmeister* und *Helles*, Untersuchungen über den Cholesteringehalt des Blutes bei verschiedenen inneren Erkrankungen. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 12. — *Bär* und *Jaffe*, Lipoidbefunde in Nebennieren und Keimdrüsen beim Kaninchen. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre **10**, H. 3, S. 321. 1924. — *Barat*, Vergleichende Untersuchungen über Blut- und Gallen-Cholesterin. Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 353. 1924. — *Babarczy*, Die Veränderungen des Cholesteringehaltes im Blute bei Cholelithiaiskranken. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 37. — *Baumann* and *Holly*, The relation of lipoids to supraren. physiology I. Journ. of biol. chem. **55**, Nr. 3, S. 457. 1923; ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. **20**, 53. 1923. — *Beckmann*, Ödemstudien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 38. 1921. — *Benda, Robert*, Über die Beziehungen der Policytämie und der Hypercholesterinämie der Schwangeren. Arch. f. Gynäkol. **116**, H. 3, S. 506. 1922. — *De Bella*, Il tasso colesterino nel sangue delle donne dopo la castrazione uteroovarica. Riv. ital. di ginecol. **2**, H. 1, S. 5. 1923; ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. **24**, 236. 1924. — *Berberich* und *Jaffe*, Der Lipoidstoffwechsel der Ovarien mit besonderer Berücksichtigung des Menstruationszyklus usw. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre **10**, H. 1, S. 1. 1924. — *Berberich* und *Hotta*, Cholesterinuntersuchungen an Tauben bei experimentellen Beri-Beri-artigen Erkrankungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **73**. 1924. — *Berger*, Über die Hyperproteinämie nach Eiweißinjektion. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **28**, 1. 1922. — *Berger* und *Petschacher*, Vergleichende Untersuchungen zur Mikroeiweißanalyse des Blutserums. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**, H. 2, 5, 8, S. 258. 1923. — *Berliner*, Über Zwergwuchs. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 3, S. 126. — *Beumer*, Über Cholesterinbilanz und Cholesterinansatz. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **35**, 328. 1920. — *Beumer*, Cholesterin bei Nephrose und Nephritis. Monatsschr. f. Kinderheilk., Orig. **18**, 443. 1920. — *Beumer* und *Lehmann*, Über die Cholesterinbildung im Tierkörper. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **7**, 274. 1923. — *Biedl*, Innere Sekretion. 3. Aufl. 1916. — *Billigheimer*, Der Calciumspiegel im Blute und seine Beeinflussung durch verschiedene Gifte. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 6, S. 256. — *Billigheimer*, Über die Wirkungsweise der probatorischen Adrenalininjektion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**, H. 1 u. 2, S. 1. 1921. — *Bloor*, Lipemia. Journ. of biol. chem. **49**, Nr. 1, S. 201. 1921; ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. **12**, 252. 1922. — *Böwing*, Störungen der Gefäßfunktionen, der Schweißabsonderung usf. nach organischen Nervenschädigungen. Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 46. — *Brüning*, Klin. Wochenschr. 1923, Nr. 17. — *Bürger*, Über cholämische Lipämie. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 4, S. 103. — *Bürger* und *Beumer*, Zur Lipoidchemie des Blutes. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, H. 3, S. 112. — *Chalatow*, Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena 1922. — *Chauffard, Guy Laroche* et *Grigaut*, I. Le cycle de la cholestérine dans l'organisme. Ann. de méd. **8**, Nr. 3, S. 159. 1920. II. La cholestérinaemie à l'état normal et pathologique. Ann. de méd. **8**,

Nr. 2, S. 69. 1920. III. Les dépots locaux de cholestérin rapports entre la cholestérin circulante et la cholestérin fixée. Ann. de med. **8**, Nr. 5, S. 321. 1920; ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. **6**, S. 65, 272, 491. 1921. — *Chauffard* et *Troisier*, Goutte et cholestérine. Ann. de méd. **9**, Nr. 3, S. 149. 1921; ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. **9**. 1922. — *Csépai, Forrnet* und *Töth*, Über die klinische Bedeutung der Bestimmung der Adrenalinempfindlichkeit. Wien. Arch. f. inn. Med. **6**, H. 2. — *Curschmann, H.*, Die Migräne. Mohr-Staehelins Handbuch der innern Krankheiten Bd. 5. — *Curschmann, H.*, Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 51, S. 1747. — *Deike* und *W. Hülse*, Adrenalinversuche bei Hypertension. Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 38, S. 1724. 1924. — *Doerr* und *Berger*, Der Gehalt des Blutserums an artspezifischem Eiweiß. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **93**, 147. — *Durig*, Der arterielle Hochdruck. Ref. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 25. Kongr. 1923, S. 124. — *Edelmann*, Über den Einfluß des Cholesteringehaltes des Blutes auf die Wirksamkeit der Blutlipase. — *Embden* und *Lange*, Untersuchungen über den Wechsel der Permeabilität membranartiger Zellgrenzschichten und seine biologische Bedeutung. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 4. — *Embden* und *Lawaczek*, Über den Cholesteringehalt verschiedener Kaninchenmuskeln. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **125**. 1923. — *Eppinger*, Zur Pathologie der Milzfunktion. Berlin. klin. Wochenschr. 1913, S. 1509 u. 1573. — *Epstein* und *Lande*, Studies of bloed lipoids I. The relation of cholesterol. and protein deficiency to basale metabolisme. Arch. of internal. med. **30**, Nr. 5. 1922; ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. **18**, 107. 1923. — *Falta*, Diskussionsbemerkungen. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1923, S. 183. — *Fischer, P.*, Zur Frage differenter Blutdruckwerte im Bereich verschiedener Gefäßgebiete beim Menschen. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 18, S. 784. — *Flatau*, Die Migräne. Springer, Berlin 1912. — *Franz* und *Zondek*, Beziehungen der Gynäkologie und Geburtshilfe für innere Medizin in Kraus und Brugsches Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie innerer Krankheiten. Urban und Schwarzenberg, Berlin-Wien. — *Frey, W.*, Die Hypertonie als Reflexvorgang. Berlin. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 40. — *Full*, Blutdruck und Harnabflußbehinderung. Blin. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 48, S. 1149. — *Full*, Zur Hypertonusfrage. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 32, S. 1009. — *Geisböck*, Die Policytämie. Ergebn. d. inn. Med. **21**, 264. 1922. — *Grafe*, Über Netzhautveränderungen bei Diabetes. Klin. Wochenschr. **2**, 1216. 1923. — *Grassheim*, Ergebnisse und Probleme der Zellatmungsforschung in ihrer Beziehung zur Medizin. Zeitschr. f. klin. Med. 1923, H. 1/3, S. 154. — *Griesbach*, Beobachtungen über Blutdruck und dessen Verhalten bei Arbeiten in einigen gewerblichen Betrieben. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 10, S. 428. — *Grober*, Zur Behandlung des arteriellen Hochdruckes. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 6, S. 160. — *Gross*, Das Cholesterin, sein Stoffwechsel und seine klinische Bedeutung. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 5, S. 217. — *Hafner*, Über den Globulin- und Albuminkoeffizienten des Serums, besonders während der Schwangerschaft. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **101**, 335. 1924. — *Hahn, Arnold* und *E. Wolff*, Über das Verhalten des Cholesterins im Blute bei Nierenkranken. Zeitschr. f. klin. Med. 1922, H. 46, S. 393. — *Hammarsten*, Lehrbuch der physiologischen Chemie. München, Wiesbaden 1922. — *Handowsky*, Über die kolloidale Struktur der Blutflüssigkeit, besonders über die Bedeutung des Cholesterins. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 22, S. 708. — *Heilig* und *Lederer*, Cholesterin und Wasserhaushalt. Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 39, S. 1765. 1924. — *Heitz* et *Labbe*, De la cholestérinaemie chez les sujets porteurs d'artériote oblitérante. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **87**, Nr. 32, S. 1024. 1922. — *Herrmann* und *Neumann*, Über die Lipoide der Gravidität und deren Ausscheidung nach vollendeter Schwangerschaft. Wien. klin. Wochenschr. 1912, Nr. 42, S. 1557. — *Hess*, Die Regelung des peripheren Blutkreislaufs. Ergebn. d. inn. Med. **23**. 1923.

— *Hess, O.*, Neue Untersuchungen über die Adrenalinempfindlichkeit beim Menschen. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924, S. 262. — *Heteny* und *Sümegi*, Über die wirkliche Adrenalinempfindlichkeit der Hypertoniker. Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 5, S. 188. 1924. — *Heymann*, Über die Wirkung kleinster Säuren- und Alkalimengen auf die Gefäße und andere glattmuskelige Organe. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **80**, 27. 1921. — *Höber*, Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. Leipzig 1922. — *Huek* und *Wacker*, Über die Beziehungen des Cholesterins zum intermediären Stoffwechsel. Biochem. Zeitschr. **100**, 84. — *Jaensch, W.*, Über psychophysische Konstitutionstypen. Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 35, S. 1101. — *Jaffe*, Lipoidstoffwechsel und Keimdrüsen. Fortschr. d. Med. **42**, Nr. 2, S. 15. — *Joel*, Der Arcus corneae bei Jugendlichen. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 7, S. 269. — *Kahler*, Die verschiedenen Formen der Blutdrucksteigerung. Wien. klin. Wochenschr. 1923, Nr. 14/15, S. 265. — *Katsch* und *Pansdorf*, Die Schlafbewegung des Blutdruckes. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 50, S. 1715. — *Katsch*, Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1923, Diskussionsbemerkung. — *Kauffmann, Friedr.*, Klinisch-experimentelle Untersuchungen zum Krankheitsbilde der arteriellen Hypertension. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **42**, 43. 1924; Zeitschr. f. klin. Med. **100**. 1924. — *Kauffmann, Friedr.*, Über die Häufigkeit einzelner wichtiger Klagen und anamnestische Angaben bei Kranken mit arterieller Hypertension. Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 36, S. 1230. — *Kawamura*, Die Cholesterinverfettung. S. 86. Jena 1911. — *Kisch*, Untersuchungen über Hypertonie im Klimakterium. Münch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 29, S. 1082. — *Klemperer* und *Umber*, Zur Kenntnis der diabetischen Lipämie. Zeitschr. f. klin. Med. **61**. 1907; **65**. 1908. — *Knauer* und *Enderlen*, Die pathologische Physiologie der Hirnerschütterung usf. Journ. f. Psychol. u. Neurol. **29**. — *Kollert*, Über das Wesen der Nephrosen. Zeitschr. f. klin. Med. **97**, 287. 1923. — *Kolm* und *Pick*, Die Änderungen der Adrenalinwirkungen nach Erregung der vagalen Endapparate. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **184**, 79. 1920. — *Kretschmer*, Körperbau und Charakter. Berlin 1921. — *Kraus* und *Friedenthal*, Über die Wirkung der Schilddrüsenstoffe. Berlin. klin. Wochenschr. 1908, S. 238. — *Kraus* und *Zondek*, Über die Durchtränkungsspannung. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 36, S. 1773. — *Kraus, E.*, Der Harnsäuregehalt des Blutes bei Erkrankungen der Niere im Vergleich zu Reststickstoff und Kreatin. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **139**, 1921, 22, 341. — *Kuczynski*, Versuche über die Veränderung der Zelldurchlässigkeit während des Lebens. Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 46, S. 21—30. 1923. — *Kürten*, Cholesteringehalt und Suspensionsstabilität des Blutes während Gravidität und Puerperium. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 27, S. 1216; vgl. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **185**, 248. 1922. — *Kylin, E.*, Über die Blutdruckreaktion bei der essentiellen Hypertonie usf. Klin. Wochenschr. 1924, S. 1157. — *Kylin, E.*, Über die essentielle Hypertonie als Teilsymptom einer funktionellen Krankheit. Klin. Wochenschr. 1923, S. 2064. — *Kylin*, T., Hypertonie und Zuckerkrankheit. Hygiea **84**, H. 2. 1922; ref. Kongr.-Zentralbl. f. inn. Med. **23**, 119. 1922. — *Landau*, Nebenniere und Fettstoffwechsel. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 12, S. 546. — *Landau*, Zur Entwicklung der Nebennierenrinde. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 7, S. 360. — *Leicher*, Der Calciumgehalt des menschlichen Blutserums und die Beeinflussung durch Störungen der inneren Sekretion. Dtsch. Arch. f. inn. Med. **141**, H. 1 u. 2. — *Leupold* und *Bogendörfer*, Die Bedeutung des Cholesterins bei Infektionen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **140**, 28. 1922. — *Lichtwitz*, Über Urämie. Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 44, S. 2013. 1923. — *Lichtwitz*, Die Praxis der Nierenkrankheiten. Berlin 1921. — *Löhr, W.* und *H.*, Über die Veränderung der physikalisch-chemischen Struktur der Blutflüssigkeit bei beschleunigter Blutkörperchensenkung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**, H. 3/4. 1922. — *Lotz* und *Jaffe*, Die

Hoden bei Allgemeinerkrankungen. Zeitschr. f. d. ges. Anat., Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre **10**, 99. 1924. — *Matthes*, Das Ödem der Schwangeren. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 18, S. 921. — *Medak* und *Pribram*, Klinisch-pathologische Bewertung von Gallenuntersuchung am Krankenbett. Berlin. klin. Wochenschr. 1915, Nr. 27/28. — *Meier, Friedrich*, Über klimakterische Blutdrucksteigerung. Med. Klinik 1920, Nr. 27. — *Meyer, E.*, und *Handowsky*, Kolloidoklastische Reaktionen. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 30, S. 1352; vgl. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924. — *Mönchsberg*, Arteriosklerose. Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 3334. — *v. Monakow* und *Mayer*, Über den Einfluß der Erscheinung des Harnabflusses auf die Nierenfunktion. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**. — *Mosbacher* und *Mayer*, Klinische und expermientelle Beiträge zur Frage der sog. Ausfallserscheinungen. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **37**, 337. — *Munk*, Die genuine Hypertonie als Krankheitsbegriff. Berlin. klin. Wochenschr. 1919, Nr. 51. — *Munk*, Über Arteriosklerose, Arteriosklerose und genuine Hypertonie. Ergebn. d. inn. Med. **22**, 1. 1922. — *Neumann* und *Herrmann*, Biologische Studien über die weibliche Keimdrüse. Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 12, S. 411. — *v. Noorden*, Die Zuckerkrankheit. 7. Aufl. Berlin 1917. — *Nonnenbruch*, Über extrarenale Ödemgenese und Vorkommen von konzentriertem Blut bei hydropischen Nierenerkrankungen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **136**, 170. — *Pal*, Arterieller Hochdruck. Klin. Wochenschr. 1923, S. 1157. — *Pal*, Klinisches und Therapeutisches über Angina pectoris. Wien. Arch. f. inn. Med. **6**, 151. — *Parhou, C.*, et *M.*, L'Hypercholestérinaemie de la vieillesse. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **88**, Nr. 2, S. 281; ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. **19**. 1923. — *Pelnar*, Über die sog. klimakterische Neurose. Zeitschr. f. klin. Med. **82**. — *Pribram* und *Klein*, Über den Cholesteringehalt des Blutserums bei arteriosklerotischem Hochdruck. Med. Klinik 1924, Nr. 17, S. 572. — *Porges* und *Neubauer*, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Lecithin und Cholesterin. Biochem. Zeitschr. **90**, Nr. 7, S. 153. 1908. — *Port*, Über Cholesterinämie bei Nephrosen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **128**, 61. 1918. — *Ranson*, Saponinhämolyse der Erythrocyten. Dtsch. med. Wochenschr. 1901, Nr. 13. — *Reicher*, Chemisch-experimentelle Studien zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. klin. Med. **65**. 1908. — *Reiss*, Die Methodik der refraktrometrischen Untersuchungen in der Biologie. Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden von Abderhalden. — *Remond* et *Roucaud*, L'acthémie et la cholestérinaemie chez les migraeneux. Rev. de méd. **38**, Nr. 2, S. 97. 1921; ref. Ber. üb. d. ges. Physiol. **12**, 255. 1922. — *Romberg*, Krankheiten des Herzens und der Blutgefäße. Stuttgart 1912. — *Rosenblum*, Bloodpressure-studies in the hundred and ferty cases of diabetes. Journ. of laborat. a. clin. med. **7**, Nr. 7, S. 392. 1922; ref. Kongr. Zentralbl. f. inn. Med. 1922, Nr. 23, S. 445. — *Rosenthal* und *Holzer*, Beiträge zur Chemie des Blutes bei anämischen Krankheitszuständen. Biochem. Zeitschr. **108**, 220. 1920. — *Rosenthal* und *Holzer*, Beiträge zur Lehre von den dynamischen und mechanischen Ikterusformen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, H. 5/6, S. 257. 1921. — *Rosenthal* und *Braunisch*, Xanthomasosis und Hypercholesterinämie. Zeitschr. f. klin. Med. **92**, H. 4/6, S. 429. 1921. — *Rusznyak, Barat* und *Kürthy*, Untersuchungen über die klinische Bedeutung der Eiweißfaktoren des Blutplasmas. Zeitschr. f. klin. Med. **98**, 336. 1924. — *Rusznyak*, Untersuchungen über die Entstehung des Ödems bei Nierenkranken. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **41**, 532. 1924. — *Schade*, Physikalische Chemie in der inneren Medizin. 3. Aufl. Dresden und Leipzig. — *Schickele*, Zur Deutung seltener Hypertonien. Med. Klinik 1912, Nr. 31, S. 1262. — *Schickele*, Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Ovarien. Arch. f. Gynäkol. **97**. — *Schmidt, R.*, Über glykämische und glykosurische Dyskrasien. Med. Klinik **20**, Nr. 16, S. 511. 1924. — *Schmidt, R.*, Zur Klinik des essentiellen Hochdrucks und zur Kenntnis seines

konstitutionellen Milieus. Med. Klinik 1916, Nr. 29, S. 765; vgl. auch Med. Klinik 1923, Nr. 45, S. 1479. — *Schmitt, Walter*, Untersuchungen über die Physiologie der Placentargefäße. Zeitschr. f. Biol. **75**, H. 1. 1922. — *Schöndube*, Zur thyreosexuellen Insuffizienz. Zeitschr. f. klin. Med. **100**, H. 1/4, S. 97. 1924. — *Schröder*, Die Pathologie der Menstruation, in: Biologie und Pathologie des Weibes von *Halban-Seitz*. Bd. 3. Berlin-Wien 1924. — *Schultze*, Die Migräne. Ergebn. d. inn. Med. **21**, 47. 1922. — *Seifert, N.*, Adrenalin und Synergismus. Schweiz. med. Wochenschr. 1919, Nr. 34. — *Seitz*, Ovarialhormone und Wachstumsursachen der Myome. Münch. med. Wochenschr. 1911, Nr. 24, S. 2855. — *Seitz*, Im Handbuch der Geburtshilfe von *Döderlein*. Bd. 2. Verlag Bergmann 1921. — *Seyderhelm* und *Lampe*, Zur Frage der Blutmengenbestimmung. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **41**, H. 1/3. 1924. — *Soper*, Über die Beziehungen der Milz zum Cholesterinstoffwechsel. S. 232. 1914. — *Stasiak*, Cholesterin- und Bicarbonatgehalt des Blutes im Verlauf experimenteller Nierenerkrankungen. Zeitschr. f. Biochem. **144**, H. 5/6, S. 477. 1924. — *Stepp, Wilhelm*, Über das Verhalten des Blutcholesterins bei Ikterus. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **69**, 233. 1921. — *Stepp, Wilhelm*, Über den Cholesteringehalt des Blutes bei verschiedenen Formen Brightschen Krankheit. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **127**. 1918. — *Strauss* und *Schubardt*, Über den Cholesteringehalt des Blutserums. Zentralbl. f. inn. Med. **43**, Nr. 26, S. 425. 1922. — *Thannhauser*, Über den Cholesterinstoffwechsel. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **141**, H. 5 u. 6. — *Thannhauser* und *Weiss*, Untersuchungen über die Beziehungen stickstoffhaltiger Substanzen im Äther- und Chloroformextrakt des menschlichen Blutes zum Blutdruck. Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 9. 1923. — *Theilhaber*, Über den Zusammenhang von Myomen interner Erkrankungen. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. **32**, 455. 1910. — *Tietz*, Über Cholesterin im Blut, Nieren und Urin. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **27**, 353. 1922. — *Veil* und *Reisert*, Über die probatorische Adrenalinwirkung bei Diabetes. Dtsch. f. klin. Med. **139**, 235. 1922. — *Veil*, Der gegenwärtige Stand der Aderlaßfrage. Ergebn. d. inn. Med. 1917, S. 143. — *Veil*, Über die klinische Bedeutung der Blutkonzentrationsbestimmung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **112**. 1913. — *Veil*, Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes. Ergebn. d. inn. Med. **23**. 1923. — *Versé* und *Rohrschneider*, Über die Entstehung des Arcus lipoides corneae im Tierexperiment und beim Menschen. Klin. Wochenschr. 1920, Nr. 34, S. 1528. — *Versé*, Über die experimentelle Lipo-Cholesterinämie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**, 789. 1916. — *Volhard*, Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Mohr-Staehelin, Handbuch der inneren Medizin. Bd. 3. — *Volhard*, Der arterielle Hochdruck. Ref. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. Wien 1923. — *Umber*, Ernährung und Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1914. — *Wacker* und *Huek*, Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismus. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **74**, 416. 1913. — *Westphal*, Cholesterin und Blutdruck. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 1924. *Wolmershäuser*, Das Verhalten des Blutdrucks und der Leukocyten während der Röntgenbestrahlung und deren Beziehung zum vegetativen Nervensystem. Strahlentherapie **16**, 235. 1923. — *H. Zondek* und *Ucko*. Die Zweiphasenwirkung der Hormone. Klin. Wochenschr. 1925, **21**, S. 6.

Interferometrische Untersuchungen.

III. Mitteilung:

Über die Bestimmung des Eiweißgehaltes und der Restrefraktion des Blutserums mit dem Interferometer (gleichzeitig ein Vergleich interferometrischer und refraktometrischer Eiweißbestimmungsmethoden).

Von

L. Beltz und **E. Kaufmann.**

(Aus der medizinischen Klinik der Universität Köln. — Prof. *Külbs.*)

Mit 5 Textabbildungen.

(*Eingegangen am* 9. *März* 1925.)

In 2 vorangegangenen Mitteilungen[2]) hatten wir eine Darstellung der interferometrischen Methode und ihrer Verwendung zur Dichtebestimmung des Blutserums, wie der Berechnung seines Brechungsindexes und Eiweißprozentgehaltes gegeben. Die Berechnung erfolgte unter Zugrundelegung der *Reiß*schen Methode, wie das näher ausgeführt worden war. Die *Reiß*sche refraktometrische Eiweißbestimmung verdankt ihre Einbürgerung vorwiegend der Einfachheit und dem geringen Aufwand an Zeit und Material. Dasselbe gilt, besonders zeittechnisch für die im Prinzip gleiche interferometrische Methode, gilt hier ebenso hinsichtlich der Mängel und Fehler, die jener anhaften.

Alle Vorschriften bei der Blutentnahme im capillaren U-Röhrchen sind zu beachten. Sie erfolgt am besten morgens nüchtern vor dem Aufstehen der Patienten mittels Schneppers aus der Fingerbeere, bei Säuglingen und Kleinkindern aus der Großzehe. Es genügt bereits *einen* Schenkel einer U-Capillare von etwa 10 cm Schenkellänge und 1,5 mm lichter Weite zu füllen. In manchen Fällen sind wir mit noch geringeren Mengen ausgekommen. Es ist zweckmäßig, die frakturierten Enden beider Schenkel wagerecht aneinander zu halten und durch geringe Neigung des Serums aus beiden in einen Schenkel zu vereinen. Auf diese Weise kann man bequem und schnell das Serum in die Kammer tropfen lassen, die zur Vermeidung von Verdunstung schnell zu schließen ist. Die Messung erfolgt, wie in der 1. Mitteilung beschrieben ist.

Da in der 1 mm-Kammer unverdünntes Blutserum in geringsten Mengen direkt im Vergleich mit Aqua dest. als Standardlösung gemessen werden kann, wird die Mikromethode (*Hirsch-Löwe*) verwandt.

Bei klinisch Gesunden fanden sich Schwankungen entsprechend Tab. 1 und ergab sich als arhythmetrischer Mittelwert bei Männern etwa 1800, für Frauen etwa 1775, entsprechend einem Brechungsindex von 1,34938 bzw. 1,34917 und einem Eiweißprozentgehalt von 7,8 bzw. 7,65%. *Reiß*[10]) fand die Serumdichte bei Gesunden zwischen n = 1,34873 und 1,35168, welcher Wert mit den von uns gefundenen Zahlen gut übereinstimmt.

Tabelle 1.
Interferometer Nr. 17403 1 mm-Kammer Nr. 389.

Geschlecht	Interferometer-Wert	Brechungs-Index D_n = 1,3	% Eiweiß (nach *Reiß*)
männlich	1707—1880	4959—5006	7,25—8,20
weiblich	1678—1840	4842—4972	7,10—8,00

Die Leistungsfähigkeit der neuen Methode wurde durch eine Reihe von Bestimmungen nachgewiesen, die wir an einem größeren Krankenmaterial unserer Klinik vornahmen[6]), und die im einzelnen hier nicht aufgeführt werden können. Bei Vergleich mit refraktometrischen Arbeiten ergab sich gleichsinniges Verhalten. Es scheint uns empfehlenswert, neben den Werten für Brechungsquotienten und Eiweißprozentgehalt die Angabe der Interferometerwerte (I.-W.) beizubehalten, die, obwohl sie nur Bezugszahlen darstellen, welche *allein für den verwandten Apparat relative Geltung* haben, in ihrer Übersichtlichkeit eine bessere Vorstellung vorhandener Konzentrationsschwankungen als jene vermitteln. In Reihenuntersuchungen von Einzelfällen, wie z. B. bei Herz- und Nierenkrankheiten, wo die Methode das gegebene Verfahren sein wird, prägen sich geringste Schwankungen gut aus, wie an dem Beispiel der Tab. 2 gezeigt wird. Außerdem vermag sich dem Untersucher eine generelle Verschiebung der Werte bei ganzen Krankheitsgruppen selbst an größerem Material kaum zu verbergen, wie aus dem Beispiel der Tuberkulose in der 2. Mitteilung hervorgeht. Die Patienten der Tab. 2, akut Nierenkranke, blieben an den Versuchstagen nüchtern bis mittags $12^1/_2$, bekamen dann salzfreie Kost. Einmal wurde, wie notiert, vormittags 1 Liter Tee, 2 mal je $^1/_2$ Liter Fleischbrühe mit 10 g Kochsalz und 100 g Weißbrot verabreicht. Aus Doppelbestimmungen resultiert die hohe Genauigkeit der Methode.

Eine Reihe von Messungen (Tab. 3) sollten die Übereinstimmung der refraktometrischen und interferometrischen Werte nachweisen. Die im Interferometer gemessenen Sera wurden unter gleichen Bedingungen (Temperatur, Feuchtigkeit, Druck) mit dem *Pulfrich*schen Eintauchrefraktometer kontrolliert. Wie die folgenden Werte zeigen, bestehen Differenzen von 0,57—0,91 Sk.-T., was einem Plus der Refraktometerwerte von 0,13—0,2% Eiweiß entspricht.

Tabelle 2.

Diagnose		I. H., 68 J., m. Glomerulotubuläre Nephritis			H. Sch., 20 J., m. Nephrose			H. St., 13 J., m. Nephrose		
Datum	Stunde	I. W.	Dn	% E.	I. W.	Dn	% E.	I. W.	Dn	% E.
1922/23										
29. 11.	9 Uhr	1325	1,34531	5,42						
		1326	1,34532	5,42						
		200 ccm Aderlaß								
30. 11.	9 „	1405	1,34600	5,83						
		1408	1,34602	5,84						
4. 12.	9 „	1405	1,34602	5,84	1275	1,34488	5,17			
					1272	1,34485	5,13			
6. 12.	9 „	1384	1,34581	5,72	1301	1,34510	5,30			
		1381	1,34578	5,71	1299	1,34508	5,28			
7. 12.	9½ „	1481	1,34664	6,22	1341	1,34544	5,50			
		1458	1,34644	6,10						
	11½ „	1 Liter Tee			1 Liter Tee					
	12¼ „	1349	1,34551	5,54	1352	1,34554	5,56			
		1354	1,34555	5,57	1337	1,34541	5,48			
	3 „	1421	1,34613	5,91	1356	1,34557	5,58			
		1423	1,34615	5,93	1370	1,34569	5,65			
8. 12.	9 „	1375	1,34573	5,68	1418	1,34610	5,90			
					1403	1,34598	5,82			
14. 12.	9 „	1410	1,34604	5,85	1510	1,34690	6,36			
	10½ „	10 gr Na. Cl.			10 gr Na. Cl.					
	11¼ „	1456	1,34643	6,09	1516	1,34695	6,39			
	1 „	1418	1,34610	5,90	1524	1,34702	6,43			
	4½ „	1378	1,34575	5,69	1448	1,34636	6,05			
	7 „	1266	1,34479	5,12	1446	1,34634	6,04			
15. 12.	9 „	1347	1,34549	5,52	1426	1,34617	5,94			
	10¾ „	1432	1,34623	5,97						
	1 „	1394	1,34590	5,77	1425	1,34617	5,93			
	4¼ „	1346	1,34548	5,53	1414	1,34607	5,87			
	7 „	1315	1,34522	5,37	1440	1,34629	6,00			
16. 12.	9¼ „	1307	1,34515	5,33	1421	1,34613	5,90			
8. 1.	9 „	1565	1,34737	6,63	1604	1,34771	6,83	1136	1,34365	4,47
12. 1.	9 „	1592	1,34760	6,77	1599	1,34766	6,80	1165	1,34391	4,62
	11 „	10 gr Na. Cl.			10 gr Na. Cl.			10 gr Na. Cl.		
	11¾ „	1565	1,34737	6,63	1725	1,34874	7,43	1139	1,34368	4,48
	12¼ „	1567	1,34738	6,64	1620	1,34784	6,91	1121	1,34353	4,39
	3 „	1606	1,34772	6,84	1677	1,34831	7,19	1158	1,34385	4,58
	7 „	1596	1,34763	6,79	1629	1,34790	6,95	1133	1,34363	4,45
13. 1.	9¼ „	1588	1,34756	6,75	1675	1,34830	7,18	1102	1,34336	4,30
14. 1.	6½ Uhr nachm.	1634	1,34794	6,98	?					
15. 1.	9 Uhr	1646	1,34804	7,04	1559	1,34731	6,60	1182	1,34406	4,70
24. 1.	9 „	1664	1,34820	7,13	1590	1,34758	6,76	1148	1,34376	4,53
	10½ „	Nach 200,0 Aderlaß			Nach 200,0 Aderlaß					
		1693	1,34845	7,27						
	11½ „				1689	1,34841	7,25			
	12½ „				1547	1,34721	6,55			
27. 1.	9 „	1669	1,34824	7,15	6121	1,34785	6,91	1142	1,34371	4,50

Tabelle 3.

Art der Entnahme	J. W.	entspricht		ermittelt		Differenz	
		Sk.-T.	% E.	Sk.-T.	% E.	Sk.-T.	% E.
Fingerbeere ...	1721	55,94	7,39	56,52	7,53	0,58	0,14
Vene	1722	55,95	7,40	56,52	7,53	0,57	0,13
Fingerbeere ..	1750	56,62	7,55	57,23	7,68	0,61	0,13
Fingerbeere ..	1793	57,62	7,77	58,53	7,97	0,91	0,2
Fingerbeere ..	1794	57,63	7,78	58,42	7,93	0,79	0,15
Fingerbeere ..	1800	57,77	7,81	58,67	8,0	0,90	0,19
Vene	1841	58,70	8,02	59,40	8,19	0,70	0,17
Fingerbeere ...	1846	58,83	8,03	59,72	8,21	0,89	0,18

Da uns bei Aichung des Interferometers noch kein Refraktometer zur Verfügung stand, haben wir mit KCl. und indirekt geaicht. Vielleicht beruhen die kleinen Abweichungen hierauf. Sie sind praktisch gering. Eine nennenswerte, die Refraktionserhöhung bedingende Verdunstung des Tropfens bei Anwendung des Hilfsprismas scheint gemäß einigen dahin gerichteten Versuchen nicht in Frage zu kommen. Zu berücksichtigen bleibt, daß interferometrisch mit dem Licht einer Osramlampe gearbeitet wird und bei Tageslicht refraktometriert wurde. Die Brechungsquotienten variieren aber mit wechselnder Wellenlänge, bei polychromatischem Licht dürften sich zudem Salzlösungen und Serum infolge von Lichtadsorption und Dispersion verschieden verhalten. Die erstrebte Übereinstimmung mit dem meist benutzten Eintauchrefraktometer kann aber als praktisch vorhanden angesehen werden.

Die hohe Genauigkeit der interferometrischen Methode gab den Anlaß, die mit ihr gefundenen Werte für den Eiweißgehalt verschiedener Normal- und pathologischer Seren mit solchen aus der N-Bestimmung nach *Kjeldahl* durch Multiplikation mit 6,25 gefundenen zu vergleichen. Eine ganze Reihe von Untersuchungen mit der refraktometrischen Methode ergaben nämlich teilweise beträchtliche Differenzen gegenüber der chemischen N-Bestimmung. (*Nonnenbruch*[7]), *Neuhausen* und *Rioch*[6]), *Straub* und *Meier-Gollwitzer*[12]), *Berger* und *Petschacher*[3]), *Beckmann*[1]) u. a.).

Auf Grund vielfacher Feststellungen sind z. Zt. folgende Faktoren dafür verantwortlich. Nach *Robertson*[11]) ist die bei dem *Reiß*schen Verfahren in Abzug gebrachte Restrefraktion zu hoch. Der pro Prozent Eiweiß in Ansatz gestellte Brechungswert ist aber zu niedrig, und zwar dermaßen, daß man trotz zu hohen Abzuges für die Nichteiweißkörper überhöhte Eiweißwerte erhält. *Reiß* hat die Refraktionsdifferenzen der verschiedenen Eiweißrefraktionen vernachlässigen zu dürfen geglaubt. Es ist heute allgemein erwiesen, daß damit der Methode be-

trächtliche Fehlerquellen innewohnen, die um so stärker ins Gewicht fallen, je mehr das Mischungsverhältnis der Eiweißkörper nach der Globulinseite verschoben ist und je mehr die Restrefraktion von der Norm abweicht. Um Einzelheiten nicht unnütz zu wiederholen, sei kurz auf die übersichtliche Arbeit von *Berger* und *Petschacher*[3]) verwiesen.

Die für die einzelnen Fraktionen von *Reiß* gefundenen Brechungswerte stimmen mit *Robertson* nahezu überein. Durch welchen Umstand *Reiß* für die Gesamteiweißkörper zu einem niedrigeren Wert kam, ist nicht ersichtlich[10]). Wir haben schon früher betont, daß die nach Fällung, Dialyse und anderen Vorbehandlungen gefundenen Refraktionen der Einzeleiweißkörper nicht notwendig sichere Schlüsse auf ihren Brechungsanteil im Nativserum erlauben. Zudem ist es technisch fast nicht möglich, absolut gereinigtes Eiweiß herzustellen. Theoretisch bliebe die Möglichkeit wohl gegeben, daß die für die einzelnen Fraktionen gefundene optische Dichte ihrem wirklichen Refraktionsanteil innerhalb des Serums nicht vollkommen entpsricht. Gegen eine solche Depression scheinen die Resultate von *Berger* und *Petschacher* zu sprechen, die die *Robertson*sche Methode mit dem Kjeldahlverfahren gut übereinstimmend fanden. *Gutzeit*[5]) kommt allerdings unter Zuhilfenahme der refraktometrischen und interferometrischen Methode zu wenig brauchbaren Resultaten.

In folgendem wird von einer qualitativen Analyse der Eiweißkörper abgesehen, da das Gegenstand einer späteren Mitteilung bilden wird. Lediglich wurde von normalen und pathologischen Seren die Refraktion und mit einer nach *Robertson* etwas modifizierten und vereinfachten Methode die Restrefraktion, endlich chemisch nach *Kjeldahl* der Gesamt-N- und Rest-N-Gehalt ermittelt. Um größere Genauigkeit zu erzielen wurden Makromethoden angewandt. Da auf die Bestimmung der Fraktionen verzichtet wurde, war das mit relativ kleinen Blutmengen möglich. 9 ccm Serum waren stets ausreichend. Mit 2 ccm wurde der N-Gehalt, aus 5 ccm der Rest-N-Gehalt bestimmt; ein weiterer Kubikzentimeter Serum wurde zur Bestimmung der Restrefraktion mit 1 ccm $^1/_{25}$ n Essigsäure mittels geaichter, getrennter 1 ccm-Vollpipetten in leere Insulinfläschchen abgefüllt. Da die Viscosität des Serums beträchtlich größer als die der Essigsäure ist und folglich von ihm bei Auslauf größere Mengen an der Pipettenwand haften bleiben mußten, wurden beide verwandten Pipetten mit der Mischung nachgespült. Diese bestand nunmehr aus genau gleichen Teilen und wurde nach sorgfältigem luftdichtem Verschluß mit den bekannten Gummikappen der Insulinpackung, welcher durch festes Zuschnüren mit dünnem Garn (Catgut, Seide) zweckmäßig gesichert wurde, wenige Minuten in heißem Wasser gekocht. Das entstandene Koagulum

wurde unmittelbar danach durch Schütteln gelockert, das gebildete Kondenswasser dabei gleichzeitig wieder aufgenommen, alsdann scharf zentrifugiert. Die nicht hitzekoagulable abgeschiedene Flüssigkeit wurde interferometrisch gemessen und in bekannter Weise nach *Robertson* die Restrefraktion (Brechungsanteil der Nichteiweißkörper) errechnet. In mehreren Fällen haben wir Kontrollbestimmungen mit einer Mikromethode angestellt. Durch die Verwendung einer bereits früher mitgeteilten, nebenstehend abgebildeten Halbverdünnungspipette[6]) werden die bei der Makrobestimmung beschriebenen Übelstände beim Mischen völlig beseitigt. Die Pipette besteht aus 2 Reservoiren mit je 0,2 ccm und einer Mischampulle mit Perle und 1,2 ccm Inhalt (Abb. 1). Die zur Mischung bestimmten Flüssigkeiten lassen sich infolge capillarer Verbindung der Erweiterungen genau abmessen, werden dann in die Mischampulle hochgesogen und durchgemischt. Bei Entleeren in ein Ausscheideröhrchen (Abb. 2) werden etwa noch anhaftende Reste aus den Reservoiren mitgerissen. Die benutzten Röhrchen werden aus Glasrohr von 5 mm Weite gefertigt, welches in Stücke von erforderlicher Länge geschnitten wird. Das eine Ende wird zugeschmolzen und erweist sich mit einem etwas verdickten Bodenteil selbst beim kräftigsten Zentrifugieren als haltbar, das andere Ende wird etwas ausgebörtelt (Abb. 2), um ein Halten der verschließenden Gummikappe zu garantieren (s. o.). Der Inhalt dieser Röhrchen beträgt $^3/_4$ ccm, faßt also mehr als 0,4 ccm. Dadurch entsteht ein Luftraum, welcher bei dem sich entwickelnden Drucke während des Kochens das Platzen der Röhrchen verhindern soll. Zum Kochen ist die Verwendung eines kleinen Stativs (Abb. 3), welches aus einem Aluminiumbandstreifen durch mehrfaches Umbiegen und Ausstanzen passender Löcher hergestellt wird, sehr zu empfehlen. Da es aus einem Stück ist und infolgedessen keine Lötfugen besitzt, läßt es sich auch im Exsicator mitsterilisieren. Die Methode ist von der Makromethode prinzipiell nicht unterschieden. Zum Nachweis der Eiweißfreiheit dienten mehrere Eiweißproben. Endlich wurde die Serumrefraktion mit wenigen Tropfen interferometrisch bestimmt. Auch die Bestimmung der Refraktion der Nichteiweißkörper, besser ihres Brechungsexponenten, geschah interferometrisch. Der *Parallelismus mit refraktometrischen Bestimmungen* ist nach dem Vorausgegangenen *nahezu vollständig*.

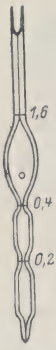


Abb. 1.

Abb. 2.

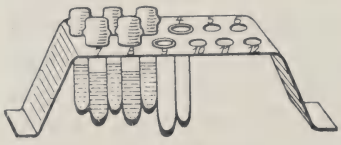


Abb. 3.

In Tab. 4 sind die Sera von 6 Gesunden und 68 Kranken aufgeführt. Unberücksichtigt blieb bei der Eiweißberechnung aus den erhaltenen

Tabelle 4.

Lfd. Nr.	Klinische Diagnose	Serum nach *Reiß*			Nichteiweißkörp. nach *Robertson*		(Ges. N-Rest N) × 6,25 = % E.	Rest-N mg in 100 ccm	Eiweißdifferenz *Reiß* ±	Eiweißprozentwert Δ_n = 0,00...[2])
		T. T.	n=1,3...	% Eiweiß	T. T.	Δ_n = 0,00...[1])				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Gesund	1683	4836	7,20	244	219	7,414	28,0	−0,19	173
2	„	1792	4932	7,77	220	197	7,839	36,4	−0,07	192
3	„	1807	4944	7,84	244 / 242 [4])	219 / 217	7,836	39,2	±0	178
4	„	1838	4970	8,01	240	215	8,055	39,3	−0,05	176
5	„	1852	4983	8,08	—	—	8,503	28,3	−0,42	—
6	„	1868	4995	8,16	244	219	8,495	36,4	−0,34	170
7	Lues III	1733	4880	7,46	—	—	7,631	25,2	−0,17	—
8	„	1771	4914	7,66	—	—	7,971	28,2	−0,31	—
9	„	1857	4987	8,10	248	222	8,301	32,0	−0,20	173
10	„	2014	5120	8,92	—	—	11,402	35,3	−2,48	—
11	Angina	1777	4919	7,69	243	218	7,939	47,2	−0,35	173
12	Diphtherie	1994	5103	8,82	282 / 278	253 / 249	8,725	25,1	+0,09	189
13	Grippe	1821	4956	7,92	233	209	7,725	44,8	+0,19	183
14	Erysipel	1526	4703	6,37	262	235	6,649	42,3	−0,28	168
15	Polyarthritis rh. ac.	1833	4966	7,98	251	225	7,918	67,1	+0,06	178
16	„ „ „	1699	4852	7,27	256	229	6,740	67,2	+0,53	191
17	Dysenterie	1713	4864	7,35	—	—	7,517	39,2	−0,17	—
18	Peritonitis ac. Sepsis	1812	4949	7,87	256	229	8,149	22,4	−0,28	170
19	Graviditas	1712	4864	7,34	—	—	7,003	28,1	+0,34	—
20	„	1725	4874	7,42	—	—	7,615	39,3	−0,20	—
21	„	1870	4997	8,17	—	—	7,822	22,4	+0,35	—
22	„	1870	4997	8,17	—	—	8,508	23,6	−0,34	—
23	Carcinom oesoph.	1978	5089	8,74	246	220	9,024	44,8	−0,28	170
24	„ „	1646	4804	7,00	272 / 270	244 / 242	6,958	42,0	−0,04	176
25	Tbc. pulmon. T. G. III	2139	5226	9,59	246	220	9,999	63,0	−0,41	167
26	„ „ „ progr.	1686	4839	7,21	232	208	7,390	47,6	−0,18	176
27	„ „ usw. Lupus, Haemoptoe	1858	4987	8,11	266	238	7,611	44,8	+0,50	186
28	Tbc. apicis, Taenia	1920	5040	8,43	232	208	8,052	42,3	+0,38	186
29	Pneumonia (abgel.)	1656	4813	7,05	228	204	7,611	44,8	−0,46	168
30	„ (Krisis)	1748	4893	7,54	298	267	7,393	44,6	+0,15	176
31	Bronchopneumonie	1365	4565	5,53	278	249	5,870	36,4	−0,34	168
32	Bronchitis purulenta ac.	1788	4928	7,75	250	224	7,402	36,5	+0,35	185
33	„ chronica	1753	4898	7,57	276	247	7,396	42,2	+0,17	178
34	Asthma bronchiale	1857	4987	8,10	244 / 250	219 / 224	8,312[3])	—	−0,21	173
35	Diabetes, Acidose	1548	4721	6,49	—	—	6,955	44,8	−0,45	—
36	Thyreotoxikose	1657	4814	7,06	246	220	7,833	42,0	−0,87	—
37	Arthritis urica	1805	4942	7,83	234	210	—	—	—	—
38	Myositis	1682	4836	7,19	242	217	—	—	—	—

[1]) Nach *Reiß* 0,00277. [2]) Nach *Reiß* 0,00172. [3]) Ges. N × 6,25. [4]) Doppelbestimmungen (s. Text).

Tabelle 4 (Fortsetzung).

Lfd. Nr.	Klinische Diagnose	Serum nach *Reiß*			Nichteiweißkörp. nach *Robertson*		(Ges. N-Rest N) × 6,25 = % E.	Rest-N mg in 100 ccm	Eiweißdifferenz *Reiß* ±	Eiweißprozentwert Δ_n = 0,00...
		T. T.	$n = 1{,}3$...	% Eiweiß	T. T.	Δ_n = 0,00...[1])				
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
39	Ulcus ventriculi	1826	4960	7,95	—	—	7,952	47,0	±0	—
40	Eutoritis	1692	4844	7,24	—	—	7,625	30,8	−0,39	—
41	Icterus cath.	1686	4839	7,21	200	180	7,626	30,9	−0,42	174
42	„ „	1840	4972	8,02	224	201	7,836	39,2	+0,18	184
43	„ „	1939	5056	8,53	232	208	7,842	40,1	+0,69	193
44	Lebercirrhose, Pankreasapopl.	1438	4627	5,91	228	204	6,036	39,3	−0,13	181
45	Nephrosklerose	1441	4630	5,93	—	—	6,302	42,4	−0,37	—
46	„	1729	4877	7,45	264	237	7,875[3])	—	−0,44	—
47	„	1873	5000	8,19	—	—	9,375	30,8	−0,39	—
48	„ (Oedeme)	2026	5130	8,99	266	238	9,113	75,6	−0,12	171
49	„	2050	5151	9,12	264	237	8,270	42,0	+0,85	191
50	„	2116	5207	9,46	—	—	9,143	39,2	+0,32	—
51	„	2220	5295	10,00	—	—	9,591	33,6	+0,41	—
52	Urämie	1684	4837	7,20	**318**	**275**	7,108	**148,6**	+0,09	173
53	„	1918	5038	8,42	280[4]) / 278	251 / 249	8,644	106,0	−0,22	168
54	„	2256	5325	10,19	254	228	9,964	36,4	+0,23	177
55	Myodeg. cordis, Oedeme	1506	4686	6,27	216	193	—	—	—	—
56	Herzinsuffizienz Komp.	1788	4928	7,75	216	193	7,842	47,63	—0,09	179
57	Arteriosklerose Hypert.	1756	4900	7,58	—	—	7,407	30,8	+0,17	—
58	Arteriosklerose	1777	4919	7,69	210	188	7,622	33,8	+0,07	183
59	„	1819	4954	7,90	238	213	8,291	21,2	—0,39	169
60	Arteriosklerose Hypert.	1965	5079	8,61	—	—	8,284	56,0	+0,33	—
61	„ cerebri	1983	5094	8,76	234	210	8,718	42,0	+0,04	178
62	Arteriosklerose	2040	5142	9,06	244	219	8,942	27,1	+0,12	178
63	Apoplexie (Pous)	1802	4940	7,82	254	228	8,495	36,4	—0,67	164
64	„ (Hemipl.)	1807	4944	7,84	—	—	7,850	25,2	—0,01	—
65	„ (Parapl.)	1940	5057	8,54	228	204	8,714	36,4	—0,17	175
66	Hypertonie	1750	4895	7,55	—	—	7,823	51,8	—0,27	—
67	Ischias	1868	4995	8,16	248	222	8,475	56,0	—0,32	170
68	Neuralgie	1890	5014	8,28	230	206	8,287	25,2	—0,01	178
69	Vagotonie	1792	4932	7,77	220	197	7,893	36,4	—0,12	178
70	Tabes	1664	4820	7,09	—	—	7,410	28,0	—0,32	—
71	Commotio cerebri	1873	5000	8,19	—	—	9,375	30,8	—1,19	—
72	Grippe-Encephalitis	1892	5016	8,29	—	—	8,058	36,0	+0,23	—
73	Meningitis septica	1806	4943	7,84	232	208	7,396	42,1	+0,44	189
74	Meningitis tbc.	1888	5012	8,27	230	206	8,270	42,3	±0	178

[1]) Nach *Reiß* 0,00277. [2]) Nach *Reiß* 0,00172. [3]) Ges. N × 6,25. [4]) Doppelbestimmungen (s. Text

Kjeldahl N-Werten unter Benutzung des Umrechnungsfaktors 6,25, daß der prozentuale N-Gehalt für Globuline 1% niedriger als für Albumine ist (nach *Cohnheim*). Die Bestimmung der Nichteiweißkörper birgt auch einen kleinen Fehler in sich. Die Essigsäure bedingt als schwache Säure — allerdings in geringem Maße — Umsetzungen im Serum. Da sie in der verwandten Konzentration selbst nur einen kleinen Bruchteil des Brechungswertes ausmacht (der in die Berechnung eingeht!), so ist die durch die Reaktion eintretende Änderung gänzlich unbedeutend. Einer Bestimmung war sie nicht zugänglich, da durch den Zusatz der Essigsäure bereits infolge Eiweißfällung (Trübung) Veränderung des I.-W. entsteht. Die erhaltene Mischung ist infolgedessen nicht additiv, sondern hat einen niedrigeren Brechungsindex, als man unter Geltung des Mischungsgesetzes erwarten sollte, vermutlich vorwiegend infolge von Globulinausfall. Der Gedanke liegt nahe, den *Grad dieser Refraktionsabnahme zu einer qualitativen Labilreaktion zu gestalten*, denn, ohne daß wir noch diesem Vorgange besondere Bedeutung zumaßen, beobachteten wir, daß im pathologischen bzw. stark veränderten Seren diese Abnahme und der Grad der Trübung meist am ausgesprochensten war. In einigen Fällen haben wir diese Erscheinung interferometrisch quantitativ geprüft (Tab. 5).

Tabelle 5.

Nr.	Lfd. Nr. der Tab. IV.	Serum I. W.	Serum + $^1/_{25}$ *n*-Essigsäure āā		Differenz I. W.
			I. W. gef.	I. W. ber.	
1	39	1826	880	920	40
2	—	1915	924	964	40
3	63	1802	864	908	44
4	—	1815	868	933	45
5	72	1892	907	953	46
6	69	1792	855	903	48
7	26	1686	801	850	49
8	59	1965	940	989	49
9	21	1777	843	896	53
10	36	1657	781	836	55
11	16	1699	800	857	57
12	51	2220	1054	1117	63
13	65	2040	953	1027	74
14	13	1821	886	968	82
15	50	2116	974	1065	91
16	25	2139	978	1075	97
17	54	2256	943	1135	192

Nach Tab. 5 hat es den Anschein, als ob eine Differenz von 40 T.T. Minimum oder Norm der durch Essigsäurezusatz bedingten Brechungsveränderung darstelle. Die für Essigsäure nachgewiesene Trübung

und resultierende Dichteveränderung der Sera macht sich in geringerem Maße schon bei Zusatz doppelt destillierten Wassers bemerkbar und zwar bei stark labilen Seren, wohingegen bei normalen Seren die Verdünnung der Mischungsregel nachzu genau folgt, d. h. der Brechungsexponent sich proportional dem Volumen des zugesetzten Wassers ändert. Daß eine Änderung der Reaktion insbesondere der H-Ionen-Konzentration, überhaupt physikalischer Zustandsänderungen von Einfluß auf den Brechungsindex ist, ist naheliegend und fiel uns auch bei der Fibringerinnung im Plasma (folgende Mitt.) auf. Gewissermaßen steht dies in Parallele mit Befunden von *Bierry* und *Moquet*[4]), die die Abhängigkeit der Hitzekoagulierbarkeit des Eiweißes vom P_H der Lösungen nachwiesen. Ob die Hitzekoagulation durch Adsorption von Stoffen an das Eiweißkoagulum, Umsetzungen in Gestalt von Salzverbindungen mit dem Eiweiß, Mitreißen von Nichteiweißkörpern durch das Koagulat usw. bei der *Robertson*schen Restrefraktionsbestimmung nicht weitere Fehlermöglichkeiten in sich schließt, wollen wir offen lassen. Hierher gehört auch als Beobachtung, daß in stark bilirubinhaltigen Seren das Bilirubin vorwiegend in das Koagulum eingeht. Durch diese Faktoren können zu niedrige Werte resultieren. Ein Vergleich mit Ultrafiltraten dürfte hier orientierend wirken, selbst wenn infolge von Membranadsorption, Ausbildung eines Donnangleichgewichtes, Garantien für eine absolut richtige Zusammensetzung auch nicht gegeben sind. Mangels geeigneter Apparatur konnte die Ultrafiltration nicht durchgeführt werden. Die Dialyse ist durch die Retention adialysabler Nichteiweißstoffe zur Feststellung der Restrefraktion nicht brauchbar.

Um zweckmäßig auch die uns wichtig erscheinende Restrefraktion in jedem Falle genau ermitteln und in die Berechnung einstellen zu können und zwar unter Verwendung kleiner Blutmengen aus der Fingerbeere, wie es bei der Refraktionsbestimmung des Serums geschieht, wurde folgende *Mikromethode* ersonnen. Mit U-Röhrchen von etwa 8 cm Schenkellänge und 2,5 mm lichter Weite wird nach Schnepperstich Blut in der gewohnten Weise entnommen und bis zur Abscheidung des Serums zentrifugiert. Das Serum des einen Schenkels wird refraktometrisch (bzw. interferometrisch) gemessen, der im anderen verbleibende Rest wird in einer Halbverdünnungspipette, die sich von der im vorangehenden geschilderten nur durch halb so große Maße unterscheidet (Abb. Mitt. 4), mit 0,1 ccm $n/_{25}$ Essigsäure verdünnt. Die Mischung wird in ein zweites U-Röhrchen durch capillaren Einlauf überführt und zwar so, daß sie 2 cm vom spitz zulaufenden Ende des einen Schenkels entfernt ist (Abb. 4). Dieses wird, ohne daß eine Erhitzung der Flüssigkeit eintritt, weil sonst die Flüssigkeit stößt und konzentrierter wird, mit Stichflamme zugeschmolzen. Nach gleicher

Behandlung des anderen Capillarendes kommen die Röhrchen 3 Min. in siedendes Wasser. Alsdann ist Koagulation erfolgt. Mit der Spitze nach unten gerichtet werden die Capillaren scharf zentrifugiert, wobei sich Flüssigkeit und Eiweißkoagulum in dem einen Schenkel scharf voneinander abscheiden sollen (Abb. 5). Ist das nicht der Fall, so feilt man den die Mischung enthaltenden Teil der Capillare ab, löst mit feinem Silber- oder Platindraht die Gerinnsel von den Wänden ab, verstopft das offene Ende mit Paraffin und zentrifugiert neu. Die überstehende klare Flüssigkeit wird gemessen. Hat man sich an diese Technik gewöhnt, so gelingt sie spielend. In ähnlicher Weise wurden auch die Fraktionen bestimmt, wovon in den folgenden Mitteilungen die Rede sein wird.

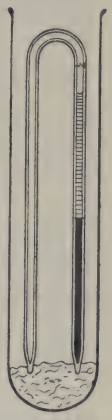


Abb. 4.

Die Übereinstimmung der Eiweißbestimmung nach *Reiß* mit den aus dem N-Gehalt resultierenden Werten (Stab 5 und 8 der Tab. 4) ist durchgängig eine gute. Berücksichtigt man, daß die Refraktometerbestimmung, auf die das *Reiß*sche Verfahren ursprünglich basiert, im Vergleich mit der interferometrischen Methode nach dem Voraufgegangenen (Tab. 3) durchschnittlich 0,13—0,2% höheren Eiweißgehalt ergab, so findet sich für die *Reißsche Methode* im gleichen Verhältnis *Erhöhung als auch Erniedrigung* des Eiweißgehaltes gegenüber der Anwendung der direkten chemischen Methode. Die Abhängigkeit vom Albumin-Globulinquotienten kann aus der Tabelle natürlich nicht hervorgehen.

Unter Zugrundelegung einer ähnlichen Methode stimmten unsere *Restrefraktionswerte* sehr gut mit denen von *Berger* und *Petschacher* überein, sind aber *beträchtlich niedriger als Reiß* für seinen Durchschnittswert angibt. Es macht sich auch durchgängig ein Parallelismus zwischen Rest-N und Restrefraktion bemerkbar. Daß dieser nicht vollkommen ist, ist begründet in der Natur der Sache, da beide Verschiedenes bestimmen. Ihre Anwendung nebeneinander erscheint uns immerhin als eine Ergänzung. Die Mikro-Restrefraktionsbestimmung liefert mit der Makromethode gut übereinstimmende Resultate (siehe Doppelbestimmungen).

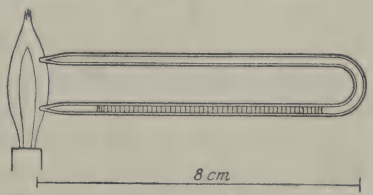


Abb. 5.

Im letzten Stab von Tab. 4 ist der durchschnittliche Brechungswert für 1% Eiweiß errechnet, indem der Brechungsanteil der Eiweißkörper, erhalten durch Abzug der Restrefraktion (Stab 7) und der Refraktion des Wassers (1,33332) vom Gesamtrefraktionswert (Stab 4) des Serums durch den chemisch gefundenen Eiweißprozentgehalt (Stab 8) dividiert

wurde. Dieser Wert, der zufolge anderer Untersuchungen, wie im Vorherigen auseinandergesetzt, von der Veränderung der Mischungsproportion beherrscht sein soll, zeigt auch in unseren Versuchen häufig die Tendenz den *Reiß*schen Durchschnittswert (0,00172) zu übertreffen, was um so bedeutungsvoller ist, als wir die Erhöhung der refraktometrischen Eiweißwerte an unserem Material nur in geringem Maße fanden. Eine Anzahl von Werten konveniert aber mit dem *Reiß*schen Wert, wobei kleine Schwankungen von 5 Teilen der 5. Dezimale nach unten als in der Fehlergrenze der Methode und der indirekten Berechnung liegend erachtet werden können. Es muß deswegen die Feststellung von *Reiß* durchaus zugestanden werden, *daß die Gesamteiweißkörper im Nativserum einen niedrigeren Brechungsindex haben, als die Bestimmung der Einzelfraktionen nach Trennung mit Ammoniumsulfat, Dialyse usw. durch Reiß und Robertson übereinstimmend* ergeben hat.

Da nun der prozentische Refraktionswert für Eiweiß Schwankungen unterliegt und in einer ganzen Anzahl von Fällen höher sein kann als *Reiß* annahm, weiterhin die Restrefraktion gleichfalls Schwankungen unterliegt, ist das *Reiß*sche Verfahren korrekturbedürftig und infolgedessen auch die auf dieses aufgebaute *Rohrer*sche Bestimmung des Mischungsverhältnisses von Globulin und Albumin. Beide zu klinischen Zwecken und Reihenuntersuchungen außerordentlich einfachen Verfahren können, unter Berücksichtigung dieser Gesichtspunkte ausgebaut, wertvolle Resultate liefern. Wohl ergeben sich aus der spezifischen Viscositätserhöhung (*Petschacher*) und den Viscositätsdifferenzen der verschiedenen Globulinfraktionen (*Hafner, Spiro, Rusznyak* u. a.) Schwierigkeiten für eine exakte Methode.

Ergebnis: 1. Die angegebene *interferometrische Methode* zur Bestimmung des Brechungsexponenten von Serum ist *sehr genau*, besonders zu Reihenuntersuchungen. Ihre Resultate *stimmen mit den refraktometrisch* gewonnenen nahezu *überein*.

2. Die Bestimmung des Eiweißgehaltes mittels der *Reißschen Tabelle* gibt in einigen Fällen *nach oben und unten abweichende* Werte im Vergleich mit der chemischen Bestimmung, vor allem dadurch, daß die Differenzen im Brechungsvermögen der Fraktionen und der Restrefraktion nicht berücksichtigt werden. Die Überhöhung ist interferometrisch etwas geringer als refraktometrisch.

3. Der *Refraktionswert für 1% Gesamteiweiß* ist in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen *höher als Reiß angegeben* hat.

4. Die *Reiß*sche Feststellung, daß die *Gesamteiweißkörper im Nativserum einen niedrigeren Brechungsquotienten* haben als die mit verschiedenen Methoden getrennten Einzelfraktionen, hat bisher weder Widerlegung noch Erklärung erfahren und besteht wahrscheinlich *zu Recht*.

5. Auch die *Restrefraktion unterliegt Schwankungen* und wird zweckmäßiger jeweilig bestimmt, wozu eine nach *Robertson* vereinfachte Methode angegeben wird. Sie ist unter Verwendung einer besonderen *Pipette noch mit 0,2 ccm Serum genau* ausführbar und selbst unter Verwendung geeigneter Capillarröhrchen genügend exakt *mit Fingerbeerenblut* anzustellen.

Literatur.

[1]) *Beckmann*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **145**. — [2]) *Beltz* und *Kaufmann*, Zeitschr. f. klin. Med. **101** u. Zeitschr. f. Tuberkul. **41**. — [3]) *Berger* und *Petschacher*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36**. — [4]) *Bierry* und *Moquet*, zit. nach Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **3**, 329. 1923. — [5]) *Gutzeit*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **39**. — [6]) *Kaufmann*, Inaug.-Diss. Köln 1922 u. Klin. Wochenschr. 1924. — [7]) *Nonnenbruch*, Biochem. Zeitschr. **127** u. Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **29**. — [8]) *Neuhausen* und *Rioch*, Journ. of biol. chem. **55**. — [0]) *Petschacher*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **36** u. **41**. — [10]) *Reiss*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderhei.k. **10**, Hofmeisters Beitr. 4 in Abderhalden, Handb. d. biochem. Arbeitsmeth. 8. — [11]) *Robertson*, Journ. of biol. chem. 11. 13. 1922. — [12]) *Straub* und *Gollwitzer-Meyer*, Klin. Wochenschr. 1924.

Ein Beitrag zur Gelbsuchtsfrage — einfache (katarrhalische) Gelbsucht und sog. Gelbsucht nach Salvarsan.

Bearbeitet nach dem Marinematerial vom 1. IV. 1919 bis zum 31. XII. 1923. 1331 Fälle.

Von

Dr. Heinrich Ruge,

Marinestabsarzt.

Mit 5 Kurven.

(Eingegangen am 10. März 1925.)

Im folgenden soll versucht werden, der Frage nach der einfachen Gelbsucht und der sog. Gelbsucht nach Salvarsan auf statistischem, klinischem und epidemiologischem Wege etwas näherzukommen.

Bekanntlich ist in und nach dem Kriege die sog. Salvarsangelbsucht in einem wesentlich gehäuften Maße aufgetreten und als solche erst richtig bekannt geworden. (*Fabry Gutmann* und *Beckmann*, *Silbergleit*, *Zimmern*). Aber auch die einfache Gelbsucht hat in erheblicher Weise zugenommen, und zwar besonders in den letzten Jahren.

Da bei der Marine alle zur Beobachtung kommenden Gelbsuchtsfälle rapportlich geführt und in den Krankenbüchern der einzelnen Marineteile und Schiffe verzeichnet werden, so ist die sich daraus ergebende Anzahl von Erkrankungsfällen als ziemlich genau den tatsächlichen Verhältnissen entsprechend zur Berechnung zu verwenden. Dazu kommt, daß kaum Gelbsuchtsfälle dem Arzt entgehen, da sich sofort jeder krank meldet, bei dem irgendwelche Zeichen einer beginnenden Gelbsucht auftreten. Der Betreffende wird dann stets ein paar Tage beobachtet, bis sich entweder ein positiver Befund herausstellt oder nichts Krankhaftes zu finden ist.

Zunächst soll die einfache Gelbsucht, d. h. die Gelbsucht, bei der Salvarsan und Syphilis völlig ausgeschlossen werden konnten, berücksichtigt werden.

Tab. 1 gibt eine allgemeine Übersicht über die Häufigkeit der Gelbsucht vor und nach dem Kriege.

Als erstes fällt ein erhebliches Emporschnellen der Krankenzugangsziffern überhaupt auf — nicht ganz das Doppelte der beiden letzten Vorkriegsjahre — (Spalte 2, 5, 8) und als zweites *ein starkes Anwachsen der Zahlen für Gelbsucht* — etwa auf das 10- bis 15fache. Ferner macht sich bei beiden Zahlengruppen ein weiterer Unterschied insofern bemerkbar, als an Bord die Erkrankungen gegen früher stärker zugenommen haben als die an Land. Ähnliches läßt sich auch von der Gelbsucht

sagen, im Frieden waren die Erkrankungszahlen für Bord und Land ungefähr gleich (Spalte 6, 9), dagegen verhalten sich jetzt die Zahlen für Bord zu Land wie etwa

1919 = 23 : 19,
1920 = 19 : 19,
1921 = 28 : 19,
1922 = 42 : 19,
1923 = 33 : 19.

In früheren Zeiten — die Sanitätsberichte der Marine liefern brauchbare Zahlen von 1874 ab — war das Verhältnis der Erkrankungsziffern an Gelbsucht von Bord und Land sehr wechselnd. Im folgenden gebe ich einige Beispiele. Es kommen nur die Zahlen für Schiffe und Marineteile in der Heimat in Betracht. Denn erstens sind die Erkrankungsziffern auf den Auslandsschiffen zu klein, um aus ihnen bindende Schlüsse ziehen zu können, und zweitens waren die Schiffe auf zu verschiedenen ausländischen Stationen, als daß man die Zahlen hätte vergleichen können. Auch die Zeit der Marine in Tsingtau war zu kurz, um etwas Bestimmtes aus den

Tabelle 1. *Krankenzahlen $^0/_{00}$ zur Iststärke.*

Jahr	Gesamte Marine ohne Ausland			An Bord			An Land			Behandlungsfrage		Kranken-zugang	Kat. Gelbsucht	Salv. Gelbsucht	Behandlungstage Kat. Gelbsucht	Behandlungstage Salv. Gelbsucht
	Kranken-zugang	Kat. Gelbs.	Gelbs. n. Syph. u. Salv.	Kranken-zugang	Kat. Gelbs.	Gelbs. n. Salv. u. Syph.	Kranken-zugang	Kat. Gelbs.	Gelbs. n. Syph. u. Salv.	a Kat.	b Salv.					
										Gelbsucht						
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
1908/09	529,76	1,78	—	435,5	1,74	—	642,1	1,84	—	21,6	—	598,4	0,80	—	26,2	—
1909/10	500,00	2,06	—	405,8	2,04	—	578,8	2,10	—	18,9	—	563,9	0,85	—	22,6	—
1910/11	504,82	1,86	—	409,3	1,86	—	639,4	1,87	—	19,9	—	591,0	0,81	—	23,5	—
1911/12	487,52	1,64	—	370,5	1,73	—	647,5	1,50	—	24,7	—	548,0	0,85	—	23,9	—
1912/13	423,21	1,47	—	338,2	1,46	—	559,5	1,48	—	21,7	—	517,8	0,63	—	21,9	—
1919[1])	—	4,79	2,00	—	5,38	2,37	—	4,36	1,73	20,3	23,2	Reichswehr				
1920	533,7	10,13	3,74	531,2	10,05	5,80	518,6	10,17	2,27	24,3	31,2	—	—	—	—	—
1921	797,3	11,53	6,37	863,9	14,05	9,22	743,9	9,47	4,92	24,3	34,5	—	—	—	—	—
1922	777,8	16,09	4,40	966,6	24,14	7,49	678,5	10,98	2,43	24,9	32,7	—	7,90	—	—	—
1923	567,2	17,67	10,40	600,5	22,09	19,74	561,6	12,72	5,75	21,9	28,6	—	8,46	—	—	—

[1]) Vorläufige Zahlen.

Zahlen herauszulesen. Es lassen sich an Zahlen feststellen: (Bord zu Land) in ‰ 1879 = 2,3 : 4,7; 1882 = 3,3 : 0,4; 1884 = 10,2 : 4,8; 1887 = 1,9 : 3,5; 1891 = 3,1; 1896 = 0,8 : 5,0. Von 1899—1914 nähern sich die Erkrankungsziffern einander erheblich, so daß von jetzt ab nur noch geringe Unterschiede zu bemerken sind (siehe Tabelle). Dagegen überwiegen von 1919 ab die Erkrankungsfälle an Bord.

Es fragt sich, wodurch das häufige Befallensein mit Gelbsucht nach dem Kriege zustande gekommen ist und warum an Bord mehr Leute erkranken als an Land. Weiter erhebt sich die Frage: Werden bestimmte Altersklassen bevorzugt und auch bestimmte Personalarten häufiger befallen als andere?

Zuerst soll die Frage nach dem Alter beantwortet werden. Es ergibt sich, daß die Gelbsucht in $^3/_4$ *aller Fälle bei Jugendlichen* bis zum 23. Lebensjahr und sogar $^9/_{10}$ aller Fälle ausmacht, wenn man die Grenze bis zum 26. Lebensjahr heraufsetzt. Selbst wenn man berücksichtigt, daß bei der Marine zur Zeit verhältnismäßig viel junge Leute sind und demnach schon Jugendliche an sich in überwiegender Anzahl erkranken müßten, so sind doch die Ziffern der Jüngeren im Verhältnis zu denen der Älteren wesentlich höher, etwa 5:1. (Jugendliche bis zum 23. Jahr.) Es sind dies ja alles Leute, die während des Krieges durch mangelhafte Ernährung teilweise in ihrer körperlichen Entwicklung gehemmt sind. Allerdings fragt es sich, ob die eine zeitweise ungenügende Ernährung tatsächlich eine Disposition für Ikterus schafft. Die Ansichten hierüber sind noch nicht abgeschlossen. Weiter unten werde ich auf diesen Punkt ausführlich zurückkommen. Eine Übersicht über die Verteilung auf die verschiedenen Altersklassen gibt *Tab. 2.*

Tabelle 2. *Übersicht über die Verteilung 1. der einfachen und 2. der Salvarsangelbsucht an Land a und an Bord b bei den verschiedenen Altersstufen.*

	Fälle	Bis 18 J.		18—20 J.		21—23 J.		24—26 J.		27—30 J.		31—35 J.		36—40 J.		41—50 J.		Gesamt	
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
1.	919	15	2	125	169	158	215	72	54	46	38	11	8	4	2	—	—	431	488
2.	367	2	1	36	61	54	123	24	22	13	22	2	4	2	—	1	—	134	233

Zur Beantwortung der Frage nach dem gehäuften Auftreten der Gelbsucht während und insbesondere nach dem Kriege läßt sich folgendes sagen.

Ganz allgemein sind bei der Marine in der Nachkriegszeit die Morbiditätsziffern um etwa das Doppelte gegen die Zeit vor dem Kriege in die Höhe gegangen. Allem Anschein nach besteht also eine größere Krankheitsbereitschaft, die auch von anderer Seite für die ganze Bevölkerung angenommen wird (*Schmorl*). Dieser allgemeinen Krankheitsbereitschaft sind natürlich alle Organe ausgesetzt und gerade die Leber, die

mit dem Gesamtstoffwechsel des Körpers in so mannigfacher Beziehung steht, ist häufig Schädigungen unterworfen, besonders deshalb, weil sie die Aufgabe eines entgiftenden Organes hat. Man hat ja sogar unmittelbar von einer Gelbsuchtsbereitschaft der Leber gesprochen (*Plehn*), die hauptsächlich durch einen dauernden Glykogenmangel verursacht sein soll (*Umber*, *Gutmann*, *Oltramare*), und hat dadurch auch die sich in manchen Zivilkrankenhäusern häufenden Fälle von Gelbsucht zu erklären versucht.

Gennerich und *Zimmern* berichten Ähnliches. Nach ihnen nahm bei der Marine vom Jahre 1916 ab, in dem die Ernährung fühlbar schlechter wurde (schlechtes Brot, Steckrüben, Kohl, wenig Eiweiß, kein Fett) und die im Winter 1916/17 ihren Tiefstand erreichte, in auffallender Weise die Gelbsucht zu, und zwar die einfache Gelbsucht, vor allem aber die Gelbsucht nach Salvarsan, die man in der Vorkriegszeit fast gar nicht gesehen hatte. Die sog. katarrhalische Gelbsucht stieg um das 3—4fache; über die Salvarsangelbsucht sind leider keine genauen Angaben vorhanden; sie war jedoch mindestens 10—15 mal höher als vor dem Kriege. — *Zimmern* hat an Kurven nachzuweisen versucht, daß mit dem Absinken der Calorien ein Ansteigen des Ikterus erfolgte. Die Zunahme des Salvarsanikterus ist auch zum großen Teil dadurch erfolgt, daß die Leute meit aus militärischen Gründen ihren Dienst trotz der eingreifenden Behandlung weiter machen mußten. Es trat also eine neue Belastung der Leber ein. Auch die Ingolstädter Kranken (*Silbergleit*) sind ähnlichen Verhältnissen unterworfen gewesen, immerhin sind hier wohl noch andere Ursachen mit in Betracht zu ziehen (Epidemie?). Ebenso führen *Curschmann* und *Gottstein* das vermehrte Auftreten des katarrhalischen Ikterus auf den Glykogenmangel zurück. Dagegen ist aber von *Plehn* eingewandt, daß er während der Zeit der schlechtesten Ernährung fast gar keine Gelbsuchtsfälle zu Gesicht bekommen habe.

Die für das Steigen der Gelbsucht bei der Marine während des Krieges angeführten Gründe, vorzugsweise die mangelhafte Ernährung, können jedoch für das *weitere Ansteigen* der Gelbsucht *nach* dem Kriege *nicht* verantwortlich gemacht werden. Die Ernährung hat sich seit dem Jahre 1920 fortschreitend gebessert und trotzdem steigt die Gelbsucht weiter. Die Annahme eines Glykogenmangels der Leber erfährt durch die unten angegebenen Kohlehydratziffern nicht die geringste Stütze. Gerade an Bord ist die Verpflegung derartig calorienreich, daß der Leber wirklich genügend Gelegenheit geboten wird, Glykogen zu speichern. Für das Steigen der Gelbsucht ist also jetzt nicht die Ernährung, sondern die durch den Krieg bedingte teilweise Hemmung der körperlichen Entwicklung *mit*, aber nicht ausschließlich *als maßgebend zu betrachten*. Die anderen mit in Betracht kommenden Ursachen werden später erörtert.

Die Leute selbst schieben häufig ihre Erkrankung auf die verabfolgte *Margarine*. Es besteht die Möglichkeit, daß die veränderte Fettzufuhr mit als eine auslösende Ursache der Gelbsucht betrachtet werden kann, insofern, als die Leber hier durch reichliche Zufuhr von schwerer verdaulichen Fetten bis zu einem gewissen Grade überlastet wird (*Todd*). Das trifft natürlich besonders die jungen Mannschaften. In der Vor-

kriegszeit gab es bei der Marine nur Butter und Schmalz, heute wird fast ausschließlich Margarine verwandt. Wahrscheinlich übernimmt sich die Leber dann bei der Verarbeitung dieser Fette.

Berechnet man für Land und Bord die täglichen E.-, K.- und F.-Mengen und Calorienzahlen, so erhält man folgende Durchschnittswerte ohne Berücksichtigung der Nahrungsmittel, welche sich die Leute hinzukaufen (Wurst, Schokolade, Kuchen, Butter):

Land: Eiweiß = 120 g; Fett = 75 g; Kohlenhydrate = 650 g; 3854,5 Cal.
Bord: Eiweiß = 140 g; Fett = 120 g; Kohlenhydrate = 650 g; 4355,0 Cal.

An Bord wird also reichlich die $1^1/_2$fache Menge an Fett verausgabt. Schiebt man dem Fett mit eine Schuld an der Entstehung der Gelbsucht zu, so ist die Aufstellung insofern eine Stütze dafür, als an Bord, wo mehr Fett verbraucht wird, sich auch tatsächlich die Gelbsucht stärker bemerkbar macht.

Für das häufigere Vorkommen der Gelbsucht *an Bord* sind außerdem noch die dem Lande gegenüber *wesentlich veränderten Lebensbedingungen* mit als Ursachen zu beachten. Es kommen in Betracht das enge Zusammenwohnen, die verhältnismäßig geringe Bewegungsfreiheit, schlechte Luft in manchen Abteilungen, Fehlen des Tageslichtes, stärkere Wärmeunterschiede — Heizraum und Oberdeck — Mangel an körperlicher Ausarbeitung an frischer Luft. Das betrifft meistens das Maschinen-, Heizer- und F.T.-Personal, Schreiber, Verwalter und Mechaniker. Derartige Dinge haben in den Vorkriegszeiten die Leute viel weniger beeinflußt, weil sie widerstandsfähiger waren. All das sind sicherlich mit Ausschlag gebende Faktoren für die größeren Morbiditätsziffern an Bord für Gelbsucht, aber sie allein sind nicht die unmittelbare Veranlassung zu ihrem starken Ansteigen.

Wie verhalten sich nun die einzelnen Personalarten der Gelbsucht gegenüber?

Das Personal wird in 3 große Gruppen eingeteilt: a = seemännisches (Matrosen, Signalpersonal, Steuerleute, Bootsleute); b = technisches (Heizer- und Maschinenpersonal) und c = anderes Personal (F.T.-Pers., Schreiber, Verwalter, Sanitätspersonal, Mechaniker). Die Personalkarten b und c haben den größten Teil ihres Dienstes unter Deck, insbesondere die Heizer. Wenn also die oben geschilderten ungünstigen Einflüsse das Entstehen der Gelbsucht begünstigen, so müssen auch die Gruppen b und c die größten Erkrankungsziffern aufweisen. Eine Übersicht gibt Aufstellung 3. Die Zahlen für c an Bord sind nur mittelbar mit a und b zu vergleichen, weil das Verhältnis der 3 Personalarten etwa wie 27 : 25 : 4 für Bord ist, an Land dagegen wie 16 : 7 : 4.

Folgende Zahlen finden sich für die einzelnen Gruppen (s. Tab. 3).

Für *Sanitätsunterpersonal allein* lauten die Zahlen — Bord und Land zusammen — in ‰ 1921 : 36,6, 1922 : 28,4, 1923 : 20,3.

Die Vergleichsziffern zwischen *Ärzten — Offizieren und Beamten* — Bord und Land zusammen — stellen sich dar, wie ersichtlich:

	Ärzte	Offiziere und Beamte
1921	21,3‰	5,5‰
1922	11,6‰	5,5‰
1923	21,5‰	7,7‰

Tabelle 3. *Verteilung der Gelbsucht auf die einzelnen Personalarten pro Tausend zu ihrer Iststärke an Bord und Land* 1921—1923.

Jahr	Bord Land	Pers. art	Einf. Gelbs.	Salv.-Gelbs.	Alle Gelbs.-Fälle	Neuerkr. Syph.	Salv.-Gelbs. % zu 7 nur n. I. Kur	Salv.-Gelbs. alle Fälle % zu 7	Lues alle Fälle	Salv.-Gelbs. alle Fälle % zu 10
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1921	B.	a	14,19	8,06	22,90	41,28	8,60	19,61	61,92	13,02
		b	19,14	12,44	33,01	54,54	9,65	22,81	81,82	15,21
		c	23,37	9,35	32,71	11,69	0,00	9,35	18,69	50,00
	L.	a	8,76	4,38	14,01	28,03	8,13	15,63	41,32	10,42
		b	6,06	3,23	9,70	24,41	3,78	15,09	32,17	10,00
		c	12,72	2,94	15,66	18,59	5,26	15,79	27,49	10,49
1922	B.	a	22,43	5,44	28,89	32,62	10,42	16,67	54,37	10,00
		b	25,68	6,87	33,73	25,30	6,06	27,27	25,69	14,52
		c	24,23	4,17	33,04	28,63	7,70	23,08	35,75	18,75
	L.	a	9,97	2,03	12,66	11,99	7,04	16,90	25,08	7,95
		b	14,66	2,22	16,92	13,80	12,90	16,01	25,69	8,79
		c	11,13	1,71	12,84	7,71	11,11	22,22	15,46	10,53
1923	B.	a	24,02	14,16	42,67	60,18	12,50	26,79	77,45	20,83
		b	26,93	15,22	43,32	58,55	13,33	26,00	71,82	21,19
		c	17,82	11,01	28,95	40,09	11,11	27,78	57,11	19,23
	L.	a	13,39	4,67	18,26	21,30	9,52	21,91	26,40	16,43
		b	8,93	4,70	14,10	17,40	16,22	27,04	24,92	18,87
		c	16,40	8,59	26,56	24,22	16,13	35,57	26,56	32,35

Man sieht also, daß an Bord tatsächlich die *Gruppen b und c den größten Teil* der Erkrankten stellen, auch an Land überwiegen sie etwas.

Zur Erklärung des Steigens der Gelbsuchtsfälle in den letzten Jahren habe ich bereits auf einige Umstände hingewiesen, die für die Entstehung der Gelbsucht sicherlich mittelbar von einiger Bedeutung sind. Mir scheint aber, daß man nicht allein auf diese Punkte das Hauptgewicht legen darf, sondern daß man vielmehr die Gelbsucht als solche in den Vordergrund rücken muß.

Höchstwahrscheinlich handelt es sich bei der sog. katarrhalischen Gelbsucht um eine ansteckende Krankheit. Diesen Gedanken haben in der neuesten Zeit besonders Amerikaner (*Blumer*, *Symers*, *Stokes* und *Rüdemann*, *Williams* u. a.) und der Schwede *Lindstedt* vertreten. Man vermutet, daß hier ähnlich wie bei dem Gelbfieber, der *Weil*schen Krankheit und der Syphilis eine Spirochäte als Erreger in Betracht zu ziehen ist. Allerdings ist es bisher noch niemandem gelungen, den Erreger einwandfrei nachzuweisen, auch Tierexperimente haben bis jetzt zu keinem greifbaren Ergebnis geführt.

Das vorliegende Material ist wohl auch ein Beweis mit für die oben vertretene Auffassung, die noch durch folgendes gestützt wird.

An Bord tritt die Gelbsucht öfter auf als an Land, und zwar aus dem Grund, weil an Bord unter den bereits erwähnten Einflüssen das wesentlich engere Zusammenwohnen die Hauptrolle spielt, das eine Übertragungsmöglichkeit fördert. Eine Stütze dieser Auffassung sehe ich in der Tatsache, daß bei je engerem Zusammenwohnen desto mehr Leute erkranken, mit anderen Worten, je kleiner die Schiffe sind und je beschränkter — wenigstens auf vielen kleinen Fahrzeugen ist das der Fall — die Unterbringungsmöglichkeiten für die Leute sind, um so höher steigt die Anzahl der Kranken. So verhält sich die Erkrankungsziffer auf Linienschiffen, Kreuzern, Torpedobooten und Tendern wie etwa 1 : 1,4 : 2—3.

Als weitere Stütze läßt sich der Umstand verwerten, daß die einzeln wohnenden Offiziere und Deckoffiziere wesentlich weniger befallen werden als die dicht zusammenhausenden Mannschaften. Für Bord beträgt das Verhältnis etwa 1 : 4,4 und für Land sogar nur 1 : 6,3; dabei ist aber bereits berücksichtigt, daß auf 10 Mann ungefähr 1 Offizier bzw. Deckoffizier entfällt.

Überdies bleiben die *höheren Altersklassen* ziemlich von der Gelbsucht *verschont*, ein Faktor, den man bei dem Vergleich zwischen Offizieren und Mannschaften nicht vernachlässigen darf. Denn die wenigsten Offiziere sind unter 23 bzw. unter 26 Jahre. Außerdem haben die Offiziere meist vor Beginn des Krieges den größten Teil ihrer körperlichen Entwickelung durchgemacht, so daß hier die allgemeine Krankheitsbereitschaft lange nicht in dem Maße zutage tritt, wie bei den Mannschaften. Das sind alles Punkte, die Beachtung verdienen, immerhin sind sie meines Erachtens nicht stichhaltig genug, um die verhältnismäßig niedrigen Zahlen bei den Offizieren allein zu erklären.

Für das Ansteckende der Gelbsucht spricht auch das *Auftreten einzelner Epidemien*, von denen in den Sanitätsberichten der Marine und des Heeres mehrfach die Rede ist. Ich erwähne nur die schweren Epidemien der Jahre 1874—78 im Heer und die Epidemie auf der „Arkona" im Jahre 1874, auf der von der 274 Mann starken Besatzung innerhalb kurzer Zeit 30 Mann erkrankten, ohne daß man eine genügend begründete Ursache für das Auftreten dieser zahlreichen Krankheitsfälle hätte finden können. Ferner wurde im Jahre 1876 eine kleine Epidemie bei einem Marineteil in Wilhelmshaven beobachtet.

Der Ikterus erscheint mit Vorliebe beim Militär, so daß *Fröhlich* den *Ikterus* geradezu *eine Militärkrankheit* nennt, eine Bezeichnung der man eine gewisse Berrechtigung nicht absprechen kann. Denn wenn man die Literatur, besonders die der 70er Jahre nachliest (*Fröhlich*), so sind auch bei fremden Heeren häufiger Epidemien von Gelbsucht verzeichnet,

während die Zivilbevölkerung weniger von ihnen betroffen wird. Auch Gefängnisse sind gelegentlich der Schauplatz solcher Massenerkrankungen gewesen (*Hennig*).

Worauf das bemerkenswerte Verhalten der Gelbsucht zurückzuführen ist, läßt sich nicht ohne weiteres sagen. Wahrscheinlich sind es *die bei dem Militär eigentümlichen Verhältnisse*, welche das gelegentliche Aufflackern dieser Krankheit begünstigen. Enge Wohnverhältnisse, mangelhafte hygienische Einrichtungen, stagnierende Festungsgräben und stehende Abwässer werden wohl eine Schuld an dem Auftreten der Gelbsucht in den damaligen Zeiten gehabt haben. Jedoch glaube ich nicht, daß auch eine eintönige Verpflegung — wie es *Köhnhorn* und *Seggel* in ihren Arbeiten annehmen — für das Zustandekommen einer Massenerkrankung verantwortlich gemacht werden kann. Hauptsächlich scheinen Feldzüge ein förderndes Moment für den Ausbruch solcher Epidemien zu sein, wie sie ja auch das Umsichgreifen anderer Seuchen, wie Typhus und Ruhr, sehr fördern können. Auch das spricht für den ansteckenden Charakter der Gelbsucht. Ein klassisches Beispiel hierfür bieten die amerikanischen Kriege von 1864, in denen 2% = 10 0000 Mann der Nordstaatenarmeen an Gelbsucht erkrankten (*Woodward*, zit. nach *Hennig*). Auch im Weltkrieg sind mehrfach Epidemien von Ikterus bei Truppenteilen beschrieben (*Benczur*, *Brugsch* u. *Schittenhelm*, *Blassberg*, *Wiener*, *Tooth* u. *Pringle*).

Oft pflegt ja auch das gehäufte Erscheinen einer ansteckenden Krankheit mit einer größeren Anzahl von schwereren Erkrankungen und Todesfällen einherzugehen. Als Beispiel diene die Grippe von 1893, 1918 und 1919. Auf die Krankheitsbereitschaft oder verminderte Widerstandsfähigkeit scheint es weniger anzukommen als auf die Giftigkeit der Keime selbst. So hat man gesehen, daß bei der Grippe gerade die kräftigsten Leute starben. Dann kommen auch wieder einmal Zeiten, in denen die Seuchen ihre bösartigen Eigenschaften etwas oder fast ganz verlieren und daher wesentlich harmloser verlaufen, d. h. es erkranken vielleicht ebensoviel Menschen, aber die schweren Erkrankungen sind viel seltener, ebenso die Todesfälle. Als Beispiel läßt sich die Grippe von 1920 anführen. Sie war gewissermaßen ein milder Nachläufer. An solchen Epidemien ist meist deutlich ein Steigen und Fallen — Wellenberg und Wellental — ausgeprägt.

Das gleiche Bild bietet auch das Auftreten der Gelbsucht in Heer und Marine. Man kann hier deutlich das allmähliche Abflauen und Wiederansteigen verfolgen. Genauer läßt sich dieser Wechsel vom Jahre 1874 an beobachten.

Ein *Höhepunkt* waren die Jahre 1874—78 und 1879—87. Für den ersten Zeitraum finden sich allein 17% aller Gelbsuchtsfälle beim Heer aus der Zeitspanne von 1874—1912, bei der Marine sind es für die gleiche Zeit 20%. In den Jahren 1879—87 belaufen sich die Zahlen auf 27% und 30%; mithin kommen also auf das erste Drittel der über 35 Jahre sich erstreckenden Berechnung fast die Hälfte — 47% — der gesamten Ikterusfälle. Dabei muß man bedenken, daß sich das Heer von 1874

bis 1912 reichlich verdoppelt hatte — von 300 000 stieg es auf 630 000 Mann — und die Marine über 6 mal stärker geworden war — und zwar wurde sie im Laufe dieser Zeit von 9300 auf 65000 Mann gebracht.

Auch in bezug auf *Bösartigkeit* der Erkrankungen stehen die Jahre 1874—78 *an erster Stelle*. Vorzugsweise sind beim Heer die Epidemien recht schwer verlaufen. So stößt man im Sanitätsbericht über diese Zeit auf 20 Fälle von akuter Leberatrophie, d. h. $^2/_5$ aller Fälle von 1874 bis 1912, die im Verlauf von Massenerkrankungen aufgetreten sind, nur ein Fall hing mit einer Sekundärlues zusammen und war 2 Monate vorher mit Hg behandelt. Der Mann bekam einen Luesrückfall mit Ikterus und starb in wenigen Tagen. In den Jahren 1879—87 finden sich noch 14 Fälle, auch hier war 1 Fall mit einer frischen Syphilis in Verbindung zu bringen. Es entfallen also auf diese beiden Zeitabschnitte rund $^3/_5$ sämtlicher Leberatrophien — 32 von 52 — bei denen Syphilis nicht in Betracht zu ziehen war. Von den 4 Fällen im ganzen, die mit Syphilis verquickt waren, kamen zwei in dem erwähnten Abschnitt vor[1]).

Für die Marine ergeben sich nicht so scharfe Bilder; hier läßt sich nur nachweisen, daß die Erkrankungsziffern an Gelbsucht fast dieselben sind wie für das Heer. Die Spalte „Ausland" weicht aus erklärlichen Gründen ab, immerhin kommt doch auch hier auf die Jahre 1874—87 über ein Drittel — 37% — aller Ikterusfälle, dabei muß man in Rechnung stellen, daß es in diesen Zeiten weit weniger Auslandsschiffe gab als in den folgenden Jahren.

Über den Icterus gravis sind leider keine genaueren zahlenmäßigen Angaben zu ermitteln. Jedoch kann man aus den Berichten des Heeres und der Marine entnehmen, daß vom Jahre 1887 ab nur noch vereinzelte Fälle dieser schweren Ikterusform beobachtet worden sind.

In der Aufstellung sind die Fälle von akuter Leberatrophie deshalb mit aufgenommen, weil zweiflellos fließende Übergänge vom sog. einfachen Ikterus zur Leberatrophie oder Lebercirrhose vorhanden sind. So erklärt doch *Eppinger*, daß sich unter dem Bilde eines Icterus gravis manchmal eine milde verlaufende Leberatrophie verberge (*Eppinger*, *Umber*, *Minkwski*, *Géronne*). Es ist demnach auch umgekehrt die Leberatrophie als das meist irreparable Endstadium einer einfachen Gelbsucht anzusehen, natürlich unter der Voraussetzung, daß bei der Entstehung der Gelbsucht keine Umstände mitgewirkt haben, die an und für sich schon Veranlassung zu einem Leberschwunde geben können (*Umber*, *Herxheimer*, *Lindstedt*). Hierfür kommen besonders in Frage Phosphor, Schwangerschaft, Syphilis, Knollenblätterschwamm (Amanita phalloides) und Chloroform (*Eppinger*, *Hauff*, *Leyden*, *Gruber*, *M. B. Schmidt* u. a.).

[1]) Den Beschreibungen und dem klinisch-pathologischen Befund nach handelt es sich *nicht* um die *Weil*sche Krankheit, bei der man — allerdings bisher nur mikroskopisch — ab und zu das Bild einer Leberatrophie angetroffen hat (*Pick*). Indessen behaupten *Garnier* und *Railly*, die neuerdings 23 Lebern von *Weil*scher Krankheit genau untersucht haben, daß die hierbei erhobenen Befunde als von der Leberatrophie, von der sie auch 8 Fälle untersucht hatten, vollständig verschiedenartige Krankheitsprozesse gedeutet werden müßten.

Tabelle 4.

Jahr	Fälle von Gelbsucht						Fälle von Icterus gravis			Tödliche Fälle von Leberatrophie			Auf einen Fall von Leberatrophie kommen Fälle von Gelbsucht		
	Heer	%	Marine Heimat	%	Marine Ausland	%	Heer	Marine H.	Marine A.	Heer	Marine H.	Marine A.	Heer	Marine H.	Marine A.
1874 bis 1912	25550	100	1400	100	750	100	63+4[1])	4	6	52+4[1])	2+1[1])	2	450	700	375
1874 bis 1878	4109	17	279	20	102	14	20+3	—	2	20+1	—	—	205	—	—
1879 bis 1887	7840	30	373	27	165	22	33+1	2	1	12	—	1	653	—	165
1874 bis 1887	11950	47	652	47	267	36	53+4	2	3	32+1	—	1	373	—	267
1892 bis 1895	1834	7	52	3,7	39	5	2	—	1	2	—	1	917	—	39
1902 bis 1903	458	2	38	2,7	34	4	—	—	1	2	—	—	229	—	—
1906 bis 1907	401	1,6	38	2,7	21	3	—	—	—	1	—	—	—	—	—
1887 bis 1912	13600	53	748	53	483	64	10	2	3	20+3	2	1	680	374	483
1919 bis 1923	—	—	1332	100	—	—	—	—	—	—	1+3[1]) + 1[2])	—	—	332	—
1919	—	—	129	9,7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1920	—	—	215	16,1	—	—	—	—	—	—	0+1	—	—	215	—
1921	—	—	274	20,6	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—
1922	765	—	317	23,7	—	—	28	2	—	1+1	[1[2])]	—	382	315	—
1923	821	—	397	29,9	—	—	9	2	—	—	1+2	—	821	132	—

Schon in den Jahren 1879—87 läßt die Gelbsucht beim Heer nach, auch in ihrem Verlauf wird sie milder. Von 1897 ab tritt ein stetiger Rückgang der Erkrankungsziffern und Todesfälle ein, der nur ab und zu durch eine kleine Zacke unterbrochen wird, die aber niemals die vorhergehenden höheren Werte erreicht. Von 1888—1900 sind Erhebungen

[1]) + = mit Syph. [2]) Nach Salv. aber *ohne* Syph.

kaum mehr zu erkennen, die Gelbsucht erscheint gewissermaßen beinahe nur noch sporadisch — hat also ihren ursprünglichen Charakter als Seuche fast ganz verloren — und von 1901 an ist ein weiteres Nachlassen festzustellen. Ihre Erkrankungsziffer beträgt für das Jahr 1901—1912 durchschnittlich 0,8—1‰, dabei bewegt sie sich auf einer ziemlich gleichmäßigen Höhe.

Ebenfalls ist bei der Marine von demselben Zeitpunkte an ein stetiger Rückgang zu verzeichnen, der allerdings 2 mal durch kleinere Steigerungen unterbrochen wird. Von diesen läßt sich die eine auch bei dem IX. und X. AK. nachweisen — zu diesen beiden Bezirken gehören Kiel und Wilhelmshaven. Diese beiden AK. liegen der Ost- und Nordseestation am nächsten. Dann sinkt auch um 1900 die Ikterusziffer weiter, um bis zum Ausbruch des Krieges für Bord und für Land die gleiche Höhe beizubehalten; die Durchschnittswerte sind 1,7 bzw. 1,6‰. Das Verhalten der Gelbsucht von 1874—1912 ergibt sich wie folgt.

Tabelle 5. *Erkrankungsziffern an Gelbsucht, alle Fälle pro Tausend.*

Jahr	Marine Land	Heimat Bord	Insgesamt	Heer	
				IX. u. X. AK.	Insgesamt
1874—78	3,2	2,6	3,0	2,2	3,2
1879—87	3,3	5,2	4,0	2,0	2,5
1888—91	1,7	1,9	1,8	1,15	1,5
1892—95	1,0	1,1	1,05	0,88	1,25
1896—00	3,2	2,5	2,8	1,0	1,2
1901—12	1,7	1,6	1,65	0,88	0,9
				Wehrkr. II	
1919	6,09	7,75	6,79	—	—
1920	12,44	15,95	13,87	—	—
1921	14,39	23,27	17,90	—	—
1922	13,41	31,63	20,49	6,62	7,9
1923	18,47	41,83	28,07	7,34	8,46

Dagegen weisen die Zahlen für *einfache Gelbsucht nach dem Kriege* vor allen Dingen für die beiden letzten Jahre *eine nie gekannte Höhe* bei der Marine auf. Auch bei dem Heer ist die Gelbsucht gestiegen, leider standen hier nur Zahlen für die beiden letzten Jahre zur Verfügung. Das Steigen der Gelbsucht bei der Marine hat schon während des Krieges eingesetzt, wie aus der Arbeit von *Zimmern* hervorgeht. Aber nicht nur die einfache Gelbsucht, sondern auch der Ikterus nach Syphilis und Salvarsan hat erheblich zugenommen. Das zeigen die Fortsetzungen von Tab. 1 bzw. 4 und 5. Demnach sind vom 1. IV. 1919 bis zum 31. XII. 1923 in der Marine, die eine durchschnittliche Iststärke von 15 000 Mann hat, fast soviel Gelbsuchtsfälle vorgekommen, wie bei der Marine vom Jahre 1874—1912! Im oberen Teil der Aufstellung sieht man ständiges Abnehmen, unten ist das Gegenteil zu beobachten. Dementsprechend

finden sich auch mehr Fälle von Leberatrophie. Von den 1332 ermittelten Ikteris stehen allein 411 Fälle gleich 30,96% — also fast ein Drittel — im Zusammenhang mit Syphilis, Salvarsan oder mit beiden! Von den 4 (5) Fällen von Leberatrophie stehen 3 (4) mit Salvarsan und Syphilis (3) in Verbindung. Die einfache Gelbsucht hat erheblich zugenommen, aber ebenso auch die sog. Salvarsangelbsucht. Dieses gleichzeitige Anwachsen beider läßt einen gewissen inneren Zusammenhang der beiden Formen vermuten.

Das vermehrte Auftreten der Gelbsucht in den Nachkriegszeiten ist nicht allein bei der Marine und dem Heer festzustellen, sondern auch unter der *Zivilbevölkerung* hat anscheinend ein *recht erhebliches Anschwellen der Gelbsucht* mit und ohne Salvarsan stattgefunden (*Curschmann, Mayer, Pickard, Gutmann, Spengler* u. a.). Das lehrt auch die von *Brandenburg* 1921 veranstaltete Umfrage an den einzelnen Universitäten über die Zunahme der Erkrankungen an katarrhalischem Ikterus und an akuter Leberatrophie und ihre Ursachen. Danach hat der Ikterus zugenommen in Berlin, Bonn, Greifswald, Leipzig, Königsberg, Erlangen, Wien und Rostock. Städte wie München, Heidelberg, Freiburg, Frankfurt, Würzburg und Gießen ließen keine Vermehrung erkennen. Eine Abnahme hat sich jedenfalls nirgends feststellen lassen. Ein Teil des Ikterus wurde der Salvarsanbehandlung zur Last gelegt, ein anderer Teil auf die Ernährung zurückgeführt. Nach der Aufstellung hat es den Anschein, als ob die Gelbsucht die nördlicher gelegenen Gegenden Deutschlands mehr befallen hatte als Süddeutschland. Insbesondere gibt *Curschmann* an, daß sich die Gelbsucht in Rostock „hochgradig" vermehrt habe. Er führt das auf die Folgen der mangelhaften Ernährung zurück. Dasselbe berichtet *Gottstein* aus einem Berliner Krankenhaus, auch er beschuldigt die mangelhafte Ernährung. Dagegen betonen *Weitz* und *Inez Müller*, daß die Gelbsucht vorzugsweise bei gut genährten jungen Leuten anzutreffen sei, eine Tatsache, die auch durch das Marinematerial in vollem Umfang bestätigt werden kann.

Aber auch im *Ausland* hat sich in manchen Gegenden die *Gelbsucht häufiger gezeigt*, so z. B. in Oslo (*Holland*) und Schweden (*Lindstedt*). So ist beispielsweise in Stockholm 1919 eine erhebliche Anzahl von Leberatrophien zur Beobachtung gelangt, für die man keine genügende Erklärung finden konnte. (Briefl. Mitteilung von *Lindstedt*).

Eine starke Vermehrung hat die Gelbsucht anscheinend auch in Amerika erfahren, und zwar *besonders in den letzten Jahren*, wie sich aus zahlreichen Berichten ersehen läßt (*Blumer, Burmann, Herrmann* u. a.). Daß in Amerika irgendwelche Ernährungsschwierigkeiten eine Rolle spielen, ist nicht anzunehmen, wahrscheinlich handelt es sich um ein Aufflackern der Gelbsucht überhaupt, ähnlich wie bei der Grippe. Das wäre ein weiterer Beweis für ihren ansteckenden Charakter.

Nach *Posselt* stehen die infektiösen Ursachen auch im Zusammenhang mit tellurischen, klimatischen und atmosphärischen Erscheinungen.

Im ganzen wurden bei der Marine 1331 Ikteruskranke in der Zeit vom 1. IV 1919 bis zum 31. XII. 1923 ermittelt. Sie verteilen sich wie folgt:

a) Einfacher Ikterus 919 Fälle, davon genauere Angaben über 800 Fälle.
b) Sog. Salvarsangelbsucht mit Syphilis und Salvarsan 367 Fälle, davon genauere Angaben über 333 Fälle.
c) Sog. Salvarsangelbsucht, jedoch ohne Syphilis, 25 Fälle, davon genauere Angaben über 25 Fälle.
d) Icterus syph. praec. 19 Fälle, davon genauere Angaben über 19 Fälle.
e) Ikterus nach übermäßigem Gebrauch von Arsen 1 Fall, davon genauere Angaben über 1 Fall.

Unter den verwerteten Gelbsuchtsfällen ist keiner, bei dem die Diagnose „*Weil*sche Krankheit" gestellt worden ist. Diese Erkrankung ist in dem ganzen Zeitraum überhaupt nur 1 mal bei der Marine vorgekommen. Das klinische Bild war klassisch; allerdings ist ein Spirochätennachweis nicht erbracht. Andere Krankheiten der Leber und Gallenwege sind mit Ausnahme der Leberatrophie und eines Falles von großknotiger Cirrhose nicht berücksichtigt worden.

In der untenstehenden Übersicht sind nur die Hauptsymptome aufgeführt. Weitere Einzelheiten kommen in dem Abschnitt über Salvarsanbehandlung zur Sprache.

Der Auffassung *Lindstedts*, daß das Krankheitsbild der einfachen Gelbsucht außerordentlich wechselnd sein kann, stimme ich durchaus zu. Es ist z. B. nicht unbedingt erforderlich, daß zu dem Bilde Bradykardie, Hautjucken und vor allem der acholische Stuhl gehören müssen. Es gibt auch eine ganze Reihe von Fällen, die trotz des Fehlens dieser Anzeichen als einfache Ikteri anzusprechen sind.

Im großen und ganzen lassen sich *wenig Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen* feststellen. Auf die Schwierigkeiten, die Ikterusarten a—c und d mit Sicherheit voneinander zu unterscheiden, ist von verschiedener Seite bereits aufmerksam gemacht worden. (*Gutmann*, *Geronne*, *Silbergleit*, *Pulvermacher*, *Rehder* und *Beckmann*, *Lepehne*, *Stokes*, *Strathey* u. a. m.). Bis jetzt fehlen uns noch Untersuchungsmethoden, um diese Frage einwandfrei zu lösen. Versuche wie die *Widal*sche hämoklasische Krise, Lävuloseproben, Bilirubin- und Gerinnungszeitbestimmung des Blutes u. dergl. haben bisher noch nicht zu brauchbaren Ergebnissen geführt (*Lepehne*). Neuerdings scheint *Adler* die Frage nach der Differentialdiagnose der einzelnen Gelbsuchtsformen durch Bestimmung des Fibrinogengehaltes und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit vor und nach Milchaufnahme der Lösung näher gebracht zu haben.

Der in der Vorgeschichte eine Rolle spielende *Magendarmkatarrh* wird von *Nikolaysen* für die einfache Gelbsucht als *spezifisch* bezeichnet, dieser Ansicht

kann ich auf Grund meines Materials beitreten. *Blumer* und *Hiscock* haben herausgefunden, daß hauptsächlich Kopfschmerzen, Brechreiz, Durchfälle und in einem geringen Prozentsatz auch Conjunctivitis in der Vorgeschichte verzeichnet sind. Das gilt besonders für die gehäuft erscheinende epidemische Gelbsucht, die in den Vereinigten Staaten zunächst *oft* mit den typischen Anzeichen einer Grippe anfängt. Unter den vorliegenden Krankenblättern ist ein *der*artiger Beginn der Gelbsucht gelegentlich auch angegeben, aber es sind im ganzen vielleicht nur 10—20 Fälle. Die Regel bilden sie keinesfalls. Im Vordergrunde stehen hier jedenfalls die Zeichen eines mehr oder weniger ausgeprägten Magendarmkatarrhs. Für die Salvarsangelbsucht wird von *Fuhs* und *Weltmann* ein Beginn mit Erscheinungen von seiten des Magendarmkanales in Abrede gestellt und behauptet, daß Erkrankungen an Gelbsucht, die mit solchen Anzeichen begännen, nicht zur sog. Salvarsangelbsucht gerechnet werden dürften, eine Forderung, die durch die hier erhobenen Befunde und durch die Angaben von *Zimmern*, *Rehder* und *Beckmann* in keiner Weise gestützt wird. *Zimmern* fand in 73% Magendarmsymptome beim Salvarsanikterus, während sich hier fast 90% ergeben, d. h. sogar noch etwas mehr als bei der einfachen Gelbsucht. Meiner Ansicht nach lassen sich in diesem Punkt keine Unterschiede zwischen den beiden Gelbsuchtsformen herauslesen.

Man hat fernerhin versucht, aus den *Farbabstufungen* des Ikterus an sich Schlüsse auf seinen Ursprung zu ziehen. Und zwar hat man sich dahin ausgesprochen, daß die Hautfärbung bei der einfachen Gelbsucht mehr citronen- bis olivfarben sei, die der S.-Gelbsucht dagegen mehr schmutziggelb bis fahlolivgrün (*Timpe*). Ebenso hat man aus der Stärke der Färbung die Ätiologie erkennen wollen. Bei all derartigen Erhebungen hat jedoch das subjektive Empfinden des einzelnen einen zu großen Einfluß, als daß sich aus ihren Befunden irgend etwas Bestimmtes ableiten und festlegen ließe. Aus meiner Zusammenstellung, welche lediglich nach den Krankenblättern der verschiedenen Lazarette gemacht ist, ersieht man, daß allerdings der Grad „sehr stark" bei der Salvarsangelbsucht den höheren Prozentsatz aufweist. Wenn man aber bedenkt, daß die Unterlagen aus dem Bereich der ganzen Marine stammen, so kann man diesen Ergebnissen nur einen bedingten Wert zuerkennen. Mir selbst ist allerdings aufgefallen, daß bei einer längeren Dauer der Gelbsucht der Farbton mehr ins Schmutziggelbe hinüberspielt. Das läßt sich hauptsächlich bei Salvarsanikteris nachweisen. Indessen kommen auch hier häufig genug Abweichungen vor.

Ebenso glaube ich nicht, daß man aus dem bei der Gelbsucht fast ausschließlich im Beginn vorkommenden *Fieber* irgendwelche Schlüsse auf ihre Herkunft ableiten darf. Meist beträgt die Erhöhung der Körperwärme nur $^1/_3$—$1^1/_2$ Grad und verschwindet durchschnittlich nach 3—4 Tagen. Häufig genug kommen die Kranken erst zum Arzt, wenn die Gelbsucht manifest geworden ist und sich die Vorläufer, zu denen auch das leichte Fieber in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle gehört, bereits wesentlich zurückgebildet haben. Noch weniger besagt ein kurzer Fieberanstieg während der Gelbsucht selbst. Nach den hier ermittelten Zahlen wurde Fieber bei der S.-Gelbsucht in einem Viertel und bei der einfachen Gelbsucht in der Hälfte aller Fälle gefunden. Das besagt an sich nicht viel, denn wir wissen, daß die katarrhalische Gelbsucht in vielen Fällen vollständig fieberlos verläuft (*Lindstedt*, *Tooth* u. *Pringle*). Dagegen werden wieder auf der anderen Seite wesentlich höhere Zahlen genannt, so kommt z. B. *Williams* auf $^3/_4 = 75\%$.

Auch die *Bradykardie* ist ein Zeichen, das vollständig fehlen kann. Hier sieht man nur einen geringen Unterschied zwischen beiden Gruppen. 40 gegen 45%. *Blumer* gibt sogar an, daß bei der einfachen Gelbsucht Tachykardie häufiger

als Bradykardie gefunden werde. Davon habe ich mich nicht überzeugen können. Pulsbeschleunigung wurde nur 3 mal angetroffen. Sie blieb noch eine Zeitlang nach der Gelbsucht bestehen, ging dann von selbst zurück, ohne irgendwelche Folgen zu hinterlassen. Für sich allein ist auch die Bradykardie zur Differentialdiagnose nicht zu verwerten.

Über *Leberschwellungen* bei Salvarsangelbsucht finden sich ziemlich einheitliche Angaben, soweit sie eine größere Anzahl von Kranken betreffen. *Zimmern* und *Stokes* berichten beide über 360 bzw. 76 Kranke mit 41% Leberschwellungen. Meine Zahl ist etwas höher — 49,25%. Für die einfache Gelbsucht finden sich bei *Blumer*, *Williams* und *Hiscock* sowie mir gleichfalls in rund der Hälfte der Fälle Lebervergrößerungen. — *Spence* betont, nach seinen Erfahrungen sei bei dem einfachen Ikterus die Leber im ganzen vergrößert und bilde sich während der Gelbsucht langsamer zurück als bei der Salvarsangelbsucht, überdies sei bei dieser der rechte Leberlappen stärker geschwollen als der linke. Bei der Zusammenstellung lassen sich derartige Unterschiede nicht erkennen. Über ein bevorzugtes Befallensein des rechten oder linken Leberlappens ist in den Krankenblättern mit einzelnen Ausnahmen nichts erwähnt. Hier bestand vielmehr der Eindruck, daß bei S.-Ikterus die Leberschwellung hartnäckiger war und manchmal nur sehr langsam zurückging. Ausnahmen gibt es natürlich auch hier. Die Beschaffenheit der Leber ist selten erwähnt, meist scheint sie normal gewesen zu sein. Einige Male ist allerdings die Konsistenz als „hart" oder „derb" bezeichnet; das waren meist Fälle mit sehr schleppendem Verlauf. Ein gesondertes Befallensein einer *Gruppe* fand hierbei jedoch auch nicht statt. — Funktionsprüfungen der Leber wurden nicht vorgenommen.

Die *Druckempfindlichkeit der Magen-, Leber- und Gallenblasengegend* war für beide Gruppen etwa gleich groß (32—36%). Daß bei der Gruppe d der Prozentsatz größer ist, fällt wegen der geringen Anzahl der Fälle nicht so sehr ins Gewicht. In der Literatur wird die Druckempfindlichkeit im allgemeinen bei der katarrhalischen Gelbsucht etwas höher angegeben. *Blumer* 60%, *Williams* 59,6%. Als Zahlen bei Salvarsangelbsucht werden genannt: 35% bei *Zimmern* und 39% bei *Stokes*. Auch hier ergeben sich keine großen Unterschiede der beiden Ikterusformen.

Wenn man von den an sich sehr wechselnden Bildern des Ict. cat. absieht, so fällt bei den vorliegenden Krankenblättern *das fast vollständige Fehlen der Milzschwellung auf*, eine Tatsache, die sich mit dem Charakter des Ikterus als dem einer Infektionskrankheit zunächst scheinbar nicht so recht in Übereinstimmung bringen läßt. — Bei der Gelbsucht nach Salvarsan fehlt die Milzschwellung gleichfalls fast durchweg.

Vergleicht man die über den sog. Ict. epidem. inf. niedergelegten Befunde über Milzschwellung mit den hier zusammengestellten, so kommt man zu dem Schluß, daß es offenbar Krankheitsformen von Ikt. epidem. gibt, bei denen eine Milzschwellung fast regelmäßig vermißt wird. So beschreibt *Benczur* eine Ikterusepidemie aus dem Felde (Osten), bei der er fast nie Milzschwellungen fand, auch *Blumer* gibt an, daß bei dem infektiösen Ikterus bei Erwachsenen Milzschwellung zu den Seltenheiten gehöre. *Tooth* und *Pringle* geben die Zahl der Milzvergrößerungen mit 6,8% an, dagegen sah *Schwarzenberg* überhaupt keine Milztumoren. — Bei Kindern findet man dagegen fast regelmäßig eine Milzschwellung (*Beyreis*, *Kissel*, *Lange*, *v. Starck*), so daß die Vermutung nahe liegt, daß der Ikterus für das Kindesalter im allgemeinen eine wesentlich eingreifendere Erkrankung ist als für Erwachsene, eine Annahme, die auch durch die Literatur gestützt wird (*Blumer*, *Kissel*, *Brüning*, zit. nach *Hennig*). Offenbar gibt es bei der sog. katarrhalischen Gelbsucht Epidemien von wechselnder Stärke und Schwere, hierdurch läßt sich

auch das verschiedene Verhalten der Milz erklären. — Daß man die Milzschwellung zur Differentialdiagnose verwerten kann, wie *Spence* es tut, möchte ich bezweifeln. Er schreibt, daß bei der Salvarsangelbsucht die Milz nicht vergrößert sei im Gegensatz zum einfachen Ikterus. Dem kann ich auf Grund meiner Befunde nicht zustimmen. Es kamen wenig Fälle mit Milztumoren bei der einfachen Gelbsucht vor. Die Zahlen für die beiden Formen sind 1,25% und 3,9%, d. h. bei der S.-Gelbsucht war die Anzahl 3 mal größer. Das ist also gerade der gegenteilige Befund. *Zimmern* ermittelte bei seinen Fällen 5%, *Pulvermacher*, *Rehder* und *Beckmann* 10% für S.-Gelbsucht, *Stokes* gibt 4% an. *Friedmann* und *Strathey* vermißten bei ihren Kranken die Milzschwellung überhaupt.

Der Urin zeigte in allen Fällen *Gallfarbstoff* (Jodprobe), auch die übrigen Autoren geben das Erscheinen von Gallfarbstoff für 95—100% ihrer Fälle an, gleichgültig, ob es einfache oder Salvarsanikteri sind. Albuminurie war bei der einfachen Gelbsucht selten, auch von anderer Seite wird das gleiche berichtet (*Hiscock*, *Williams*, *Blumer*, *Friedemann*). Zweimal trat mit der Salvarsangelbsucht zugleich eine Nephrose auf, die wahrscheinlich auf die gleichzeitige Quecksilberbehandlung zurückgeführt werden mußte.

Ich selbst habe nach dem Verfahren von *Riquier* den *Urin* von Ikteruskranken mit *Phenylhydrazin* untersucht und habe dabei feststellen können, daß bei Gelbsuchtskranken, die vor 3—8 Wochen Salvarsan bekommen hatten, in etwa 50% Zucker vorhanden war, während bei den Fällen von gewöhnlichem Ikterus die Zuckerprobe nur in 10% positiv ausfiel. Ebenso ergab auch der Urin von Luetikern, die in Salvarsanbehandlung standen, in rund 20% einen deutlich positiven Ausfall. Auch sonst kann ich die von *Riquier* erhobenen Befunde (verschiedenartige Krystallbildung u. dgl.) bestätigen.

Der *Stuhl* war in 70% bei der Gruppe a und in 75% bei der Gruppe b verändert. Diese Zahlen beziehen sich nur auf die Fälle, in denen der Befund über den Stuhl eingetragen ist, sonst sind es 51,75 und 54,07%. Ähnliche Angaben machen auch *Stokes* und *Hiscock*. Dagegen gehen die Zahlen über die pathologischen Veränderungen des Stuhles bei der Salvarsangelbsucht wesentlich auseinander. *Zimmern* berechnet 89%, *Stokes* sogar 98%, während *Fuhs* und *Weltmann* behaupten, es sei das Zeichen des Salvarsanikterus, daß er nur selten veränderten Stuhl aufweise.

Ein weiterer Punkt ist die *Gewichtsabnahme*. Sie betraf alle Kranken ziemlich gleichmäßig. Im Durchschnitt verloren die Leute 2,5 kg. Es kamen aber auch Erkrankungsfälle vor, die bis zu 8 kg abnahmen. Im allgemeinen wurden die Gewichtsverluste nur langsam wieder eingeholt und meist blieb noch für einige Wochen nach der Erkrankung ein ausgeprägtes Schwächegefühl zurück.

Die Gelbsucht befiel meist *kräftige Männer* (*Inez Müller*, *Weitz*), das ist bei der Marine ziemlich selbstverständlich, da sie im Durchschnitt über recht gut entwickeltes Menschenmaterial verfügt. Über die Bevorzugung der einzelnen Gruppen ist ja bereits unten gesprochen worden.

Daß auch das *Hautjucken* an sich bei der Gelbsucht gar nicht so sehr häufig in Erscheinung tritt, bestätigen gleichfalls *Lindstedt*, *Eppinger* u. a.

Alle diese mehr oder weniger *äußerlichen Merkmale* sind meiner Ansicht nach *nicht* dazu berufen, die Differentialdiagnose, falls eine solche überhaupt in Betracht kommt, wesentlich zu fördern.

Selbstverständlich wurde in den Fällen, wo eine Syphilis in der Anamnese vorlag, die *WaR.* angestellt, sie fiel zu **93.7**% *negativ* aus. Eine positive Reaktion bedeutet aber noch lange nicht, daß die Gelbsucht syphilitischen Ursprungs ist, sondern sagt nur, daß die Abwehrvorgänge im Körper noch nicht beendet sind (*Bergel*). Also auch mit Hilfe der WaR. läßt sich in Fällen, in denen außer einer

positiven WaR. keine manifesten luischen Erscheinungen bestehen, eine endgültige Einteilung dieser Gelbsuchtsfälle nicht vornehmen[1]).

Versuche über die Gallfarbstoffreaktion im Blut nach *H. van den Bergh*, den Bilirubinspiegel und andere mikrochemische Untersuchungen (Cholesteringehalt, Blutzucker u. a. m.), die vielleicht in irgendeiner Richtung weitere Aufschlüsse hätten geben können, sind nicht angestellt worden[2]).

Über *Rückfälle* sind die Angaben spärlich. Bei meinem Material sind sie ziemlich selten. 1% bzw. 1,2%. Dagegen gibt *Stokes* für seine 76 Fälle von S.-Ikterus 9% an, d. h. ungefähr das 7—8fache.

Nach der Angabe von *Lindstedt* haben breits rund 1% aller Kranken eine Gelbsucht *durchgemacht*; ich habe hier 2% ermittelt. Für die Gruppe c lassen sich 4 Fälle finden, die 2 mal eine sog. Salvarsangelbsucht gehabt haben. Soweit ich die bisherige Literatur übersehe, sind derartige Fälle noch nicht mitgeteilt.

Bei sämtlichen Ikteruskranken kam nur ein *Todesfall* vor = 0,13%. *Spence* gibt für seine Fälle aus Mesopotamien 0,4% an. Die Letalität kann aber auch wesentlich höher sein, wie aus den Sanitätsberichten der Armee hervorgeht; auch bei *Hennig* finden wir einige Ikterusepidemien verzeichnet, die außerordentlich schwer verliefen.

Bei der Salvarsangelbsucht ließen sich dagegen 1,0 bzw. 0,9% errechnen. Fast dieselbe Zahl — 1,09% — findet sich bei *Zimmern*. Indessen gibt es auch Zusammenstellungen, bei denen die Sterbeziffern wesentlich höher sind, man vergegenwärtige sich die Ingolstädter Fälle, in der 65% — 13 von 21 — an akuter gelber Leberatrophie zugrunde gingen; *Strathey* verlor 8 Kranke an Leberatrophie von 58 = 14%. *Gutmann* berichtet von 2 Todesfällen bei 75 Kranken; *de Favento* hatte unter 32 Kranken 2 Todesfälle an Leberschwund. Auf der anderen Seite stehen wiederum Reihen von 12—200 Fällen, bei denen kein Todesfall zu verzeichnen war (*Friedmann, Stokes, Pulvermacher, Rehder* u. *Beckmann, Fabry, Broder, Oltramare*.

Ein Todesfall bei der Gruppe d nach Salvarsanbehandlung ist wohl nur mittelbar mit dem Arzneimittel in Verbindung zu bringen. Es handelte sich um einen 40jährigen Mann, der neben einer starken Arterienverkalkung seit Jahren an einer Psoriasis litt. Vom 28. VI.—2. VIII. 1921 wurde er deshalb mit 6 Spritzen Neosalvarsan = 1,95 g behandelt. Mitte November entwickelte sich eine Gelbsucht, der er dann am 1. I. 1922 erlag. Da der Mann starken Alkoholmißbrauch getrieben hatte — er war seines Zeichens Küfer — so ist es nicht von der Hand zu weisen, daß die Alkoholexzesse, die er auch während seiner Gelbsucht nicht vermied, und die schwere Arteriosklerose seinen Tod unmittelbar verschuldet haben. Als Todesursache fand sich eine ausgesprochene Fettembolie der Lungen. Mikroskopische Untersuchungen der Leber, die rötlich aussah und etwas vergrößert erschien, sind leider unterblieben.

Bei den Salvarsantodesfällen ließ sich in jedem Fall mikroskopisch eine Leberatrophie nachweisen, während bei dem einen Fall der Gruppe a eine Lebercirrhose gefunden wurde. Diese kann ja nach den heutigen Kenntnissen sehr gut als Reparationsstadium einer subakuten Leberatrophie aufgefaßt werden (*Marchand, Seyfarth, Huzella, Géronne*).

Über *Komplikationen* ist wenig zu sagen, das Verhältnis von a : b ist etwa wie 1 : 4 bzw. 1,5 : 6,19%. Sie sind folgender Art bei a: Albuminurie 5 mal, chol-

[1]) Ferner wurde hier die Beobachtung gemacht, daß sehr stark ikterische Serien häufig vollständige *Hemmung* zeigten.

[2]) In letzter Zeit sind bei etwa 30 Fällen *fortlaufende Blutbilder* gemacht worden. Sie ergaben alle eine *ausgesprochene Monocytose*, die mit dem Abklingen des Ikterus gleichfalls zurückging. (Dr. *Treu*, Dr. *Krabbe* und Dr. *Heim*.)

ämischer Anfall 1 mal, stärkere Glykosurie 1 mal, Urticaria 5 mal; bei b Ascites 2 mal, Dermatitis bzw. Arzneiexantheme leichterer Art 5 mal, cholämischer Anfall 2 mal, Cholecystitis 1 mal, stärkere Glykosurie 1 mal bei c: Ascites + Nephrose 1 mal. Dieser Fall war eine subakute Leberatrophie bei Lues, die unter Hg- und KJ-Behandlung langsam ausheilte. Später erhielt der Betreffende Salvarsan, das er anstandslos vertrug. (Siehe weiter unten bei Lues R Fall V.) Die Komplikationen sind also die üblichen, auffallend ist beim einfachen Ikterus die Häufigkeit der Urticaria, auf die auch die Amerikaner (*Blumer, Hiscock*) aufmerksam machen. Bei b interessieren hauptsächlich die Fälle von Dermatitis, die alle auf eine toxische Ursache zurückgeführt werden müssen (*Stühmer, Klöppel, Heyn* u. a. m.). Diese Fälle sind für mich mit ein Beweis für die Auffassung, daß das Salvarsan sicher mit der Auslösung des Ikterus in Verbindung steht. Wenn man die Dermatitis als typische Arzneischädigung bezeichnet, so muß man, wenn die Gelbsucht kurz nach oder während der Dermatitis hervorkommt, doch mindestens auch für sie mit die Möglichkeit eines toxischen Ursprunges zugeben. Verquickung von Gelbsucht und Dermatitis ist übrigens schon von anderer Seite beobachtet. (*Strathey, Simon.*) Das Vorkommen von Ascites ist nicht weiter bemerkenswert (*Umber, Fränkel, Gutmann*). Weitere Komplikationen sind bei den vorliegenden Fällen nicht zur Beobachtung gekommen. Man kann wohl sagen, daß die Fälle im ganzen einen ziemlich milden Verlauf genommen haben.

Die *Behandlung* war bei allen beiden bzw. 3 Gruppen die übliche diätetische. In der letzten Zeit wurde in einem Marinelazarett mit gutem Erfolg Atophan gegeben. Bei einem Fall der Gruppe c wurde Salvarsan weiter verabfolgt, bei einem anderen Hg und in neuerer Zeit auch Bismogenol. Bei einer 3. Gruppe wurde nur diätetisch behandelt und erst nach Abklingen des Ikterus wurde die spezifische Behandlung mit Salvarsan aufgenommen.

Die *Behandlungsdauer* (siehe Tabelle 5) belief sich für Gruppe a und b auf 33,44 und 30,02 Tage; Gruppe d stand zwischen beiden mit 26 Tagen. *Laurent* ermittelte für seine Fälle (Gruppe b) 32 Tage.

Übersicht über die Behandlungsdauer 1. *der einfachen*, 2. *der Salvarsangelbsucht.*

	Fälle	%	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-75	76-100	üb. 100
1.	919	71,46	65	320	294	140	55	31	3	5	2
2.	367	28,64	15	93	103	77	48	12	9	7	3

An *Begleiterkrankungen* verdienen Beachtung: bei Gruppe a Arteriosklerose + Alkoholmisbr. 1 mal, Gruppe c Anämie 1 mal, Angina 6 mal, Appendicitis 2 mal, Ascariden 1 mal, Basedowoid 2 mal, Bronchitis 3 mal, Erythema nod. 1 mal, *Gonorrhöe* 19 mal, Grippe 1 mal, Nephrose 3 mal, Otitis med. 1 mal, Rheumatismus 3 mal, Psoriasis 1 mal, Stomatitis 1 mal, Tachykardie 1 mal, Tbc. pulm. 1 mal, Varicocele 1 mal, Tbc. Halsdr. 1 mal Scabies 4 mal, Urethritis 1 mal, Schußwunde linke Halsseite 1 mal.

Bei Gruppe b) zeigten sich folgende Begleiterkrankungen:
rheum. 1 mal, Pleuritis exsud. 1 mal, Pneumonie 1 mal, Stomatitis merc. Endocarditis lenta 1 mal, Gonorrhöe 1 mal, Nephrose 1 mal, Muskelrheumatismus 6 mal.

Auffallend oft ist Ikterus *mit Go. vergesellschaftet*; dieses gehäufte Auftreten ist aber nur *scheinbar*. Man kann zur Zeit bei der Marine mit einer durchschnittlichen jährlichen Morbidität an Tripper von 7% rech-

nen, d. h. für das Jahr mit rund 1000 Fällen. Auf diese 1000 Fälle kommen ungefähr 5 Gelbsuchtskranke, mit anderen Worten, die Häufigkeit des Zusammentreffens der beiden Krankheiten ist ungefähr 1: 200. Dagegen könnte das Häufigkeitsverhältnis etwa 1: 50 sein, da der Anteil der Gelbsuchtserkrankungen durchschnittlich für das Jahr 1—2% beträgt. — Einen besonderen ursächlichen Zusammenhang zwischen Tripper und Gelbsucht anzunehmen, wie in der Art, daß man den *Tripper* als mutmaßliche *Ursache des Ikterus* hinstellt, wie *Boularan*, möchte ich *ablehnen*.

Die Zahlen der Gruppe d lassen im allgemeinen *keine großen Abweichungen* von den Zahlen der Gruppe 1 und 2 erkennen. Ein Vergleich ist insofern schwierig, als die Fälle nur $^1/_{32}$ bzw. $^1/_{13}$ der Gruppe a bzw. b betragen. Als Komplikation ist 1 mal Albuminurie verzeichnet. Die Behandlung und der Verlauf unterschieden sich in keiner Weise von den anderen Fällen. Über den einen Todesfall ist oben bereits das Erforderliche berichtet.

Auch hier sind keine Leberfunktionsprüfungen und sonstige feineren diagnostischen Methoden herangezogen worden.

Bakteriologische und serologische Untersuchungen an über 250 Fällen aller 3 Gruppen a, b, c zeitigten *keine* positiven Ergebnisse.

Vereinzelt ist über positive Resultate berichtet worden. So wiesen *Chabrol* und *Dumont* 1 mal Spirochäten im Urin bei einem Gelbsuchtskranken nach; *Kibata* und *Hayashi* entdeckten in den Schnitten einer Leberatrophie fadenartige Gebilde, die sie als „Spirochetal Organismus" ansprachen. *Hatigem* fand in 50% bei Ict.-cat.-Kranken ein lebhaft bewegliches Stäbchen im Blut und im Duodenalsaft. Dagegen betont *Hoefert*, daß er bei I. c. im Duodenalsaft einen einheitlichen Bakterienbefund nicht habe erheben können. Über Zusammenhänge zwischen Coliinfektion und Ikterus stellte *Löwenberg* Untersuchungen an; irgendwelche Zusammenhänge bestehen nach seinen Ausführungen nicht. Auch sonst findet man Angaben, daß gelegentlich Bakterien der Coli-Typhus- und Ruhrgruppe bei Ikterus bzw. bei Leberatrophie anzutreffen sind (*Fränkel*, *Risak*, *Sikl*, *Umber*, *Wechselmann*). Über den letzten Punkt äußern sich *Dresel* und *Marchand* ausführlicher. „. . . . Starke Agglutination von Ruhrbacillen, ohne daß der klinische Verlauf für eine Ruhinfektion sprach, wurde bei 9 Kranken beobachtet; darunter befanden sich allein 5 Kranke mit Ikterus (ak. inf. Ict.; Ict. cat.; *Hanot*sche Cirrhose mit Cholangitis WaR. + ; Choledochsustein, Empyem der Gallenblase, operiert; Bact. Coli aus Gallenblase; Ca der Gallenblase, hohes Fieber; Cholangitis; WaR. +). Für das Auftreten von Agglutinen für Ruhrbacillen finden sich Parallelen in der Literatur. Daß der Ikterus nicht ohne weiteres eine Agglutination bedingt, geht aus einigen Beobachtungen hervor, wo wir bei bestehendem Ikterus eine Agglutination nicht feststellen konnten. Die Gründe sind jedenfalls noch unklar und bedürfen einer weiteren Erforschung. Agglutination von Typhus-Paratyphusbacillen trat in diesem Fall nicht ein. Bei den akuten Fällen, die unter dem Bilde einer akuten Infektionskrankheit verlaufen, liegt die Vermutung nahe, daß der unbekannte Erreger den Ruhrbacillen nahesteht und eine Gruppenagglutination erzeugt. Intersesant ist namentlich Nr. 4. Sie litt an einem Choledochusstein mit Empyem der Gallenblase. Seit 6 Wochen bestand starker Ikterus. Aus dem Gallenblaseneiter wurde das Bact. coli gezüchtet. Es besteht hier also die Möglichkeit, daß durch eine Coliinfektion Agglutinine auf Ruhrbacillen hervorgerufen werden. Diese Beobachtung scheint ein Fingerzeig zu sein, in den anderen Fällen ebenfalls an eine Gruppenagglutination zu denken.

In 3 anderen Fällen wurde ferner positive Agglutination von Dysenteriebacillen bei Syphilis beobachtet, ohne daß ein sicherer Anhaltspunkt für eine Ruhrinfektion bestand . . ." Vorläufig ist man sich jedenfalls über die Rolle der einzelnen Bakterienarten, insbesondere der der Typhus-Coli- und der Ruhrgruppe, noch nicht im klaren.

Zusammenfassend läßt sich der Schluß ziehen, daß es mit Hilfe der in der Aufstellung verwerteten Krankheitszeichen nicht möglich ist, die Diagnose „einfache Gelbsucht" oder „Gelbsucht nach Salvarsan" — falls man eine solche überhaupt anerkennen will, — einwandfrei zu stellen. Das schließt nicht aus, daß man bei einzelnen Fällen vielleicht gelegentlich auf diese oder jene Krankheitsbezeichnung abkommen kann, aber meist erst nach Erfahrung an einem größeren Krankenmaterial. Jedenfalls erkennt man aus den Ergebnissen der Gruppen a, b und d, daß sich für alle beide charakteristische Krankheitsbilder *nicht* aufstellen lassen. Die beiden Gruppen gehen im Gegenteil so ineinander über, daß man notgedrungen zu der Auffassung kommt, nicht zwei, sondern nur eine einzige Form der Gelbsucht anzuerkennen, wenn es auch seltene Fälle geben mag, bei denen man mit Berechtigung das Wort „Salvarsanikterus" anwenden darf. Jedoch sind diese Fälle viel dünner gesät, als man gemeinhin annimmt.

Ich stimme demnach durchaus der Ansicht *Lindstedts* zu, der in seiner Arbeit sagt: „. . . In allen übrigen Fällen, d. h. in den allermeisten Fällen von Salv.-Ikt. haben wir gegenwärtig gar keine Möglichkeit, auf Grund des ikterischen Krankheitsbildes auch nur mit einiger Wahrscheinlichkeit einen reinen I. c. auszuschließen. Der Umstand, daß bei ein und derselben Krankheit — dem spez. epid. Ikt. — alle Variationstypen vorkommen, zeigt nämlich, wie falsch es ist, auf Grund z. B. des Vorkommens oder Fehlens von Acholie, Fieber, Verdauungsstörungen, langwierigem oder gar tödlichem Verlauf bei Salv.-Ikterus irgendwelche Schlüsse mit Hinsicht auf eine für verschiedene Fälle verschiedenartige Krankheitsarten zu ziehen . . ." Auch *Strathey* gibt an, daß die beiden Gelbsuchtsarten durch nichts voneinander zu unterscheiden seien. — Diese Äußerungen stehen in vollständigem Gegensatz zu der von *Spence*, daß die Differentialdiagnose „clealy can be made".

Über den sog. *Ict. syph. praec.* ist in den letzten Zeit derartig viel veröffentlicht worden, daß ich mich kurz fassen kann (*Fuss* u. *Weltmann*, *Milian*, *Wosegien*, *Michael*, *Buschke*, *Tachan*, *Stümpke* u. a. m.). Die Diagnose des I. s. pr. wird durch die gleichzeitig oder kurz vor- oder nachher auftretenden luischen Erscheinungen erhärtet, obgleich man auch hier seiner Diagnose nicht vollkommen sicher ist. Denn es kann sich ja auch gelegentlich ein I. c. mit einer Lues verquicken. *Fuhs* und *Weltmann* legen Wert auf die Tatsache, daß bei dem I. s. pr. das Initialstadium mit den üblichen Magendarmstörungen fehlt, auch bei meinen Fällen fehlten sie in 70%. Meines Erachtens geht es jedoch zu weit, das Fehlen dieser Beschwerden zu fordern. Ebenso wird erwähnt, daß der Stuhl unverändert sei, auch das trifft für meine Fälle nicht zu. Milzvergrößerungen sind im 2. Stadium des Lues selten (*Peiser*). hier sind überhaupt keine beobachtet worden. Im übrigen geben die Zahlen für die weitere Beurteilung genügende Anhaltspunkte. — Unter 2343 Fällen von Lues I und II und Luesrückfällen im Sekundärstadium ergaben sich 19 Fälle von sog. Ict. syph. praec. (= 1,42%); eine Zahl, die fast genau den Angaben von *Engel-Reimers* (= 1,47%), entspricht, dagegen wesentlich höher als die Ziffern von *Werner* (= 0,37%) und *Rollestone* (= 0,3%) liegt.

Tabel

a = einf. G. *b* = Salv. Syph.-G. *c* = Ikt. Syph. *d* = Salv. G. Fälle	Beginn mit Magendarmstörungen			Grad der Gelbsucht				Fieber			Bradykardie			Leberbefund			
	+	0	keine Ang.	leicht	mittel	stark	sehr stark	+	0	keine Ang.	+	0	keine Ang.	n. vergr.	1 Querfinger	2 Querfinger	3 Querfinger
a 800	658	108	34	225	413	158	4	408	359	33	362	388	50	422	200	106	62
% 100	82,25	13,5	4,25	28,12	51,63	19,75	0,5	51,0	44,85	4,15	45,25	48,5	6,25	52,75	25,0	13,25	7,75
b 333	296	31	6	83	166	71	13	85	235	13	86	111	13	169	90	51	17
% 100	88,9	9,3	1,8	24,9	49,8	21,3	3,9	25,33	70,57	3,9	34,23	61,87	3,9	50,75	27,03	15,32	5,1
c 19	5	13	1	4	11	3	1	3	12	4	3	12	4	9	4	6	—
% 100	26,3	68,4	5,3	21,1	57,8	15,8	5,3	15,8	63,1	21,1	15,8	63,1	21,0	47,3	21,1	31,6	—
d 25	18	6	1	5	13	6	1	7	18	—	10	15	—	12	6	2	5
% 100	72,0	24,0	4,0	20,0	52,0	24,0	4,0	28,0	72,0	—	40,0	60,0	—	48,0	24,0	8,0	20,0

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit bestimmter Krankheitszeichen bei den Gruppen *a—d*.

Ebensowenig wie über das klinische Bild der beiden Ikterusformen eine einheitliche Auffassung besteht, ist man sich über die Rolle der Lues, des Salvarsans und der anderen Hilfsursachen als auslösende Momente des Ikterus einig. Von den einzelnen Autoren werden folgende Ansichten vertreten:

1. Toxischer Ikterus, d. h. reiner Salvarsanikterus (*Laurent, Lynch, Gutmann*) die Ursache ist

a) die Arsenkomponente (*Chabrol* und *Khoury, Haguenau, Nicaud, Sicard, Strathey*;

b) das Salvarsanmolekül (*Dale*);

c) der Benzolkern (*Jakobsen, Pulvermacher*).

2. Ikterus durch Salvarsan und Syphilis (*Herxheimer*).

3. Ikterus durch Lues — ohne den sog. Ict. syph. praec. — also Monorezidiv (*Wosegien, Milian*).

4. Sog. katarrh. bzw. toxischinfektiöser Ikterus, bei dem Lues und Salvarsan als Hilfsursachen neben anderen Momenten in Betracht kommen (*Holland, Stokes, Lindstedt, Fuhs* und *Weltmann, Oddo, Oltramare, Strisower, Weigelt, Mackenzie-Wallis*).

Im allgemeinen ist die Auffassung fast für jeden Fall anders, so daß man kaum ein klares Bild über den Stand der Dinge gewinnen kann. Dementsprechend sind auch die Vorschläge und die Handhabung der Behandlung verschieden.

Übereinstimmung besteht auch nicht einmal über die Behandlung des sog. Ict. syph. praec. Teils wird abgewartet, teils Hg gegeben (*Brodier, Gottron, Laurent, Michael, Oddo*), und ein dritter Teil versucht das Salvarsan (*Milian, Wosegien*). Auch bei den Fällen in der Marine ist nicht

rtsetzung).

ckempfindlichkeit Magen-, Leber- und Gallengegend			Milz		Gallfarbstoff	Stuhl			Hautjucken			Rückfälle	Früher Gelbsucht gehabt	Todesfälle	Besonderes
	0	keine Ang.	+	0		verändert	o. B.	keine Ang.	+	0	keine Ang.				
6	535	19	10	790	800	414	120	266	58	167	575	8	16	1	12
75	66,87	2,38	1,25	98,75	100,0	51,75	15,0	23,25	7,25	20,87	71,83	1,0	2,0	0,13	1,5
7	212	4	13	320	333	180	63	90	23	125	185	4	4	3	11
13	63,67	1,2	3,9	96,1	100,0	54,07	18,9	27,03	6,9	37,54	55,56	1,2	1,2	1,0	6,19
	14	—	—	19	19	12	1	6	—	9	10	—	—	—	1
3	73,7	—	—	100,0	100,0	63,1	5,3	31,6	—	47,3	52,7	—	—	—	5,3
3	12	—	1	24	25	14	5	6	3	9	13	—	—	1	1
0	48,0	—	4,0	96,0	100,0	56,0	20,0	24,0	12,0	36,0	52,0	—	—	4.0	4.0

einheitlich verfahren (s. u.). Von den 19 Fällen sind 6 während der Gelbsucht überhaupt nicht spezifisch angegriffen, bei weiteren 4 hat man mit Hg begonnen und nach Verschwinden des Ikterus Salvarsan gegeben, in den nächsten 6 Fällen ist sofort Salvarsan mit gutem Erfolg verwandt und in 1 Fall ist Bismogenol gespritzt.

Dagegen wird *hier bei der sog. Salvarsangelbsucht* sofort jegliche *spezifische Therapie abgesetzt* (*Jadassohn, Ravaut*) und rein diätetische Maßnahmen eingeleitet, da der nach oder während der Behandlung sich bemerkbar machende Ikterus als Vergiftungsgelbsucht gedeutet wird. Etwa 4—6 Wochen nach jedem Abklingen sämtlicher krankhafter Erscheinungen beginnt die nächste Kur, die mit 4 Ausnahmen bei 367 Ikteruskranken anstandslos vertragen wurde. In der letzten Zeit ist öfter nach dem Ikterus eine Kur von 12—15 ccm Bismogenol angeschlossen worden; auch sie hat zu keinerlei Störungen Anlaß gegeben.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß wohl die überwiegende Anzahl der Autoren dem Salvarsan eine gewisse Rolle an dem Zustandekommen der Gelbsucht zuschreibt. Jedoch betonen sie ausdrücklich, das Salvarsan sei nicht allein das auslösende Moment; es wird also ein reiner Intoxikationsikterus, wie er z. B. nach dem Einatmen und Hantieren mit Di- und Trinitrotoluol, Tetrachloräthan und ähnlichen Verbindungen aufgetreten ist, abgelehnt.

Einzelne Autoren — *Fuhs, Weltmann, Wosegien* — haben alle Gelbsuchtsfälle gesammelt und in verschiedene Klassen eingeteilt, um ein besseres Bild zu gewinnen. So kommen *F.* u. *We.* zu dem Schluß, daß das Salvarsan nur gelegentlich als unterstützendes Moment wirke. Zur Erklärung des Ikterus nehmen sie noch *konstitutionelle und konditionelle* Momente an. Andere Autoren wie *Fabry, Gutmann, Gottron, Heinrichsdorff* betonen den Zusammenhang zwischen Ikterus und Salvarsan schärfer.

Von manchen — *Mayer* und *Thieme* — wird auch dem *Quecksilber* eine gewisse Bedeutung für das Zustandekommen des Ikterus beigemessen. Daß Hg an sich niemals Ikterus verursacht, hat schon *Lebert* 1865 nachgewiesen. Auch *Pulvermacher* ist der Ansicht, daß das Hg keinen Einfluß auf die Entstehung eines Ikterus hat; er schreibt das allerdings von Kuren, bei denen Hg und Salvarsan zweizeitig gegeben wurden. *Stokes* lehnt ebenfalls das Hg als ikterusvorbereitend ab, im Gegensatz hierzu sieht *Strathey* im Hg einen vorbereitenden Faktor (Nierenschädigung). Nach seiner Ansicht trifft die kombinierte Behandlung die Schuld am Ikterus.

Auch über die Stellung und den Einfluß der *Lues* ist man *geteilter Ansicht*. Von einem Teil der Autoren wird die Syphilis als zum mindesten unterstützendes Moment herangezogen (*Seyfarth, Maier, Sigmund, Raw*). Dagegen wird auch der Standpunkt vertreten, daß durch die Syphilis ein Ikterus nicht verursacht werde (*Stokes*), während *Schubert* und *Geipel* ihr wieder eine besondere ätiologische Bedeutung zuschreiben.

Dasselbe gilt von der *Leberdystrophie*, die auf Wirkung der Lues (*Raw*) oder des Salvarsans oder beider zurückgeführt wird. Auch hier ist man sich keineswegs schlüssig über die Stärke der einzelnen Faktoren. Bekanntlich wird die akute Leberatrophie gelegentlich bei unbehandelter oder nur mit Hg behandelter Lues II angetroffen (*Veßpremi* und *Kanitz, Senator, Weigelt, Jakoby*) und ist hier wohl als Folge des Syphilistoxins auf die Leber aufzufassen. Durch die Gifte werden tryptische Fermente frei, so daß eine Art Selbstverdauung der Leber stattfindet (*Meier*). Einem solchen Fall hat *Umber* anscheinend die rettende Salvarsandosis eingespritzt. Andererseits ist es aber wohl zweifellos, daß das Salvarsan eine gewisse Rolle bei der Entstehung der Leberdystrophie spielt. (*Heinrichsdorff, Silbergleit, Strathey, Arndt, Herxheimer*). Dafür wird auch das Steigen der Fälle von akuter Leberatrophie in den letzten Jahren angeführt, in denen die Salvarsanbehandlung ebenfalls stark an Umfang gewonnen hat. (*Meyer, Heinrichdorff*). Dabei ist jedoch zu bedenken, daß an manchen Stellen Deutschlands der Ikterus gleichfalls gestiegen ist, und daß auch die Zahl der Leberatrophien ohne Lues oder Salvarsan zugenommen hat. Es kann das Salvarsan auch hier nur als auslösendes Moment mit angesehen werden, aber die Schuld an den Leberatrophien ist ihm sicherlich nicht allein zuzuschreiben. Daneben wirken auch noch andere vom Magendarmkanal aufsteigende Schädigungen mit (Infektionen), so daß also auch hier erst aus dem Zusammenwirken (Summation) mehrerer Noxen sich das Bild eines Leberzerfalls ergibt. (*Herxheimer, Bonsmann* und *Kratzeisen, Bendig, Bierring, Sigmund* u. a.).

Gutmann berichtet über 75 Ikterusfälle nach Syphilis und Salvarsan. Auch er stellt das gehäufte Auftreten der sog. Spätgelbsucht in den Jahren 1919—1921

fest, 7 bzw. 8,4%. Seine Angaben bezüglich des Zeitraumes, in dem die Gelbsucht aufzutreten pflegt, gehen dahin, daß bei 62 von 74 Fällen (= 83,8%) das freie Intervall, d. h. die Zeitspanne vom Abschluß der Kur bis zum Beginne des Erscheinens der Gelbsucht 1—3 Monate beträgt. Bei *Wosegien* finden sich 27 von 42 Fällen (= 64,3%) und bei meinem Material konnte ich für 1919—1923 86,1% ermitteln. Man sieht also, daß bei allen 3 Angaben übereinstimmend die Hauptzahl der Luiker bis zum 3. Monat nach der letzten Kur an Gelbsucht erkrankt. Für die letzten 3 Jahre betragen meine Zahlen sogar noch etwas mehr, es sind 92,5%, 86,5% und 92,5%. — *Gutmann* kommt auf Grund seiner Zahlen zu dem Schluß, daß mit Ablauf des 3. Monats die Gefahrzone im wesentlichen überschritten ist, das kann ich ebenfalls durchaus bestätigen.

Schließlich schreibt *Gutmann*, daß er klinisch keine manifesten Zeichen von Lues habe nachweisen können. Lediglich habe sich in 9 von 46 Fällen eine positive WaR. gefunden. Im ganzen waren von den verwertbaren Fällen 37 0 und 24 + nach dem Abklingen des Ikterus. 0 : + = 1,5 : 1. Er sagt dann weiter, daß man jedoch aus diesen Ergebnissen nicht eine syphilitische Genese des Ikterus herleiten dürfe. 67 seiner Gelbsuchtskranken boten keine klinischen Zeichen einer Lues dar, ebensowenig die 3 Fälle von subakuter Leberatrophie. Die Behandlung war rein diätetisch, nur 2 mal wurde mit der spezifischen Behandlung fortgefahren; 1 mal wurden die Einspritzungen leidlich, das andere Mal nur sehr schlecht vertragen. Immerhin verschwand die Gelbsucht während der Kur in beiden Fällen langsam, aber völlig. — Als Monorezidive will *Gutmann* seine Fälle nicht aufgefaßt wissen, er ist vielmehr der Ansicht, daß es sich in den meisten Fällen um eine Salvarsanschädigung handelt, wenn er auch für seine Ansicht einen schlagenden Beweis nicht liefern kann.

Wosegien, der über 42 Fälle von Gelbsucht verfügt, hat diese in verschiedene Gruppen eingeteilt, je nachdem, ob die Lues oder das Salvarsan seiner Meinung nach als Ursache der Gelbsucht angesehen werden muß. Meine Fälle werde ich gleichfalls in diese Gruppen einteilen. Vorher muß ich aber kurz die Grundzüge seiner Einteilung auseinandersetzen.

Der Ikterus wird als syphilitisch angesprochen, wenn er 1. mit luischen Erscheinungen der Häute und Schleimhäute zusammen erscheint, er 2. nach kurzem Herxheimer unter spezifischer Behandlung glatt abheilt, 3. wenn der Ikterus bei Beginn — nach 1—2 Spritzen — einer Kur auftritt und ebenfalls glatt unter spezifischer Behandlung zurückgeht (Herxheimersche Reaktion der Leber), und wenn 4. die Gelbsucht etwa 6 Wochen bis 4 Monate nach Abschluß einer Kur auftritt (luisches Monorezidiv der Leber, auch bei negativer WaR.).

Sicher ausgeschlossen wird die Lues als eigentliche Ursache in den Fällen, in welchen es zu einer Gelbsucht erst gegen Mitte, Ende oder bis zu 2 Wochen nach Beendigung einer Kur kommt; ebenso in Fällen, die sich trotz spezifischer Behandlung verschlimmern und bei den Fällen, die jedesmal nach Salvarsaninjektionen Gelbsucht zeigen.

Wahrscheinlich kommt Lues auch nicht in Betracht bei den Fällen, denen Gelbsucht ohne irgendwelche sonstigen Erscheinungen 2—3 Wochen nach einer Kur und später als ein halbes Jahr bei negativer WaR. beobachtet wird. Gegen Lues spricht ferner ein rasches Abheilen des Ikterus ohne spezifische Behandlung.

Eine Leberschädigung durch Salvarsan ist dann anzunehmen, wenn der Ikterus in der Mitte oder am Ende einer Kur zum Ausbruch kommt, oder wenn er sich während der Kur verschlimmert und sich nach Aussetzen der Behandlung bessert oder sich bei jeder neuen Salvarsaneinspritzung wieder einstellt.

Teile ich meine Fälle in der von *Wosegien* vorgeschlagenen Weise, so erhalte ich folgende Übersicht:

	Ict. syph.	Höchstwahrsch. L.	Herxh.	Wahrsch. L.	L. n. auszuschl.	Salvarsan-Schäd.	Insges.
W.	4	7	5	12	5	9	42
R.	14	28	5	152	53	134	386

Lues als Ursache: 33 bzw. 252 mal, Salvarsan als Ursache 9 bzw. 134 mal. Verhältnis wie 3,6 : 1 bzw. 1,88 : 1.

Wie gesagt, es besteht die Möglichkeit, die Fälle in diese Gruppen einzuteilen, aber mir erscheint diese Einteilung viel zu verschwommen. Es wird hier nur mit „wahrscheinlich" und „nicht auszuschließen" gearbeitet. Ein klares Bild erhält man auf diese Weise nicht. Ich stimme mit *W.* insofern überein, als ich den Ikterus als luisch bezeichne, wenn neben dem Ikterus noch andere Anzeichen einer Lues vorhanden sind (Exanthem usw.), und wenn diese mit dem Ikterus unter spezifischer Behandlung abheilen, und wenn 2. Fälle während der ersten Spritzen der ersten Kur eine Gelbsucht zeigen, die gleichfalls auf Salvarsan verschwindet. — Die zusammengestellten 19 Fälle (14 + 5) hatten alle manifeste luische Erscheinungen, aus dem Erfolg der Behandlung lassen sich leider keine Schlüsse auf die *Ätiologie* ziehen, da die Behandlung bei den einzelnen Fällen zu ungleichmäßig war (s. o.).

Dagegen muß ich es durchaus *ablehnen*, den Ikterus als *Monorezidiv* aufzufassen, denn ein derartig gehäuftes plötzliches Zutagetreten von Monorezidiven bei der guten Behandlung (s. u.), welche die Kranken durchmachen, kommt hier gar nicht in Betracht. Außerdem wäre es doch wahrscheinlich, daß man neben diesen Monorezidiven der Leber auch Monorezidive anderer Art z. B. Neurorezidive in größerer Anzahl zu Gesicht bekäme. Denn es ist doch gar kein stichhaltiger Grund vorhanden, daß sich in der heutigen Zeit die Einzelrückfälle fast ausschließlich auf die Leber beschränken sollten. Die mangelhafte Ernährung läßt sich nicht allein als ein prädisponierendes Moment hierfür anführen, denn auch in Ländern, die in keiner Weise unter Ernährungsschwierigkeiten zu kämpfen gehabt haben, z. B. Amerika, ist der sog. Salvarsanikterus erheblich in den letzten Jahren gestiegen.

Eine Häufung von Neurorezidiven läßt sich in keiner Weise feststellen. Es sind im *Gegenteil* dank der kräftigen Behandlung solche Fälle *fast ganz verschwunden.* Unter 2284 Zugängen mit frischer Lues bekamen nur 3 ein Neurorezidiv, das sind 0,13%. 2 mal handelte es sich um eine linksseitige Facialisparese, 1 mal um eine linksseitige Oculomotoriuslähmung. An sonstigen Rückfällen — alle mit Erscheinungen einer rezidivierenden Lues II — wurde 59 gezählt = 1,64%. Das sind also Zahlen, die in keinem Verhältnis zu den Ikteruszahlen stehen, denn die Monorezidive allein der Leber würden dann 10% ausmachen! Gegen die Auffassung, den Ikterus als Einzelrückfall anzusehen, spricht außer-

dem noch folgendes. Die Zeit nach der Kur, in der dieses Monorezidiv erscheinen soll, ist meines Erachtens viel zu kurz bemessen. Zweifellos gibt es Luesformen, die hartnäckig sind und trotz guter Behandlung zu frühzeitigen Rückfällen neigen. Aber diese Fälle sind hier nur selten zur Beobachtung gekommen. Sie kommen für die Beurteilung dieser Frage gar nicht in Betracht. Wir sehen, daß die Gelbsucht in 90% aller Fälle, die eine Kur gemacht haben und in 95% aller Fälle, die mehr als eine Kur gemacht haben, sich bis zum 120. Tage bemerkbar macht. Und innerhalb dieses Zeitraumes kommt es nach der noch zu schildernden Behandlungsweise selten zu Rückfällen. Erfahrungsgemäß treten Rückfälle der Häute und Schleimhäute sowie Neurorzeidive nicht vor dem 6.—8. Monat nach Kurschluß auf, ein früheres Aufflackern der Syphilis ist nur dann zu erwarten, wenn sich die Leute während der Kur bereits der Behandlung entziehen, ein Umstand, der hier aber kaum ins Gewicht fällt, da ja der Kranke stets unter ärztlicher Aufsicht steht und zur rechten Zeit dem Lazarett zur Weiterbehandlung zugeführt wird.

Auch *Gennerich* schreibt: „... Im allgemeinen wird die Neigung der Syphilis zur Monorezidivbildung in der Leber sehr leicht überschätzt. Der Ict. syph. 4—5 Monate nach einer guten Hg-Salvarsankur ist ungemein selten. Wenn es nach dieser zum Rückfall kommt, so äußert er sich in allen möglichen Lokalisationen eher als gerade in der Leber. ... Selbst nach sehr schlechten Salvarsankuren erreicht der syphilitische Ikterus in der Rückfallstatistik, auf die es hier ankommt, längst nicht eine Frequenz von 5%. Noch vorhandene negative S.R. spricht, wenn nicht absolut, so doch in sehr erheblichem Maße gegen die syphilitische Natur des Ikterus. ...“ Nach G. kann ein Ikterus als Rückfall in frühere Krankheitsstadien in Betracht kommen, jedoch nicht mehr nach 2 oder 3 und mehr gut durchgeführten Kuren. Als Krankheitsrückfälle sind zu bezeichnen 1. der Ikterus nach einer sehr mangelhaften Kur, 2. bei gleichzeitig vorhandenen sonstigen Erscheinungen einer Lues II, 3. wenn sonstige Umstände (gute Verpflegung, guter Allgemeinzustand, entsprechende Salvarsandosierung, geregelte Lebensweise) gegen Salvarsanschäden sprechen, und wenn 4. der Ikterus auf Salvarsangaben glatt zurückgeht.

Auffallend ist es auch, daß die Hauptzahl der Gelbsuchtsfälle zwischen dem 30. und dem 60. Tage nach der Kur liegt (s, a. Kurve I, II u. III S. 714), um dann rasch abzunehmen, während nach *Wosegien* Monorezidive 45—120 Tage nach der letzten Kur auftreten sollen. Überdies sind in dieser kurzen Zeit nach einer Kur (30—60 Tage) fast niemals Rückfälle beobachtet worden, demnach wäre es außerordentlich ungewöhnlich, wenn in dieser Zeit das Lebermonorezidiv derartig häufig sein und als ausschließlicher Rückfallstyp in Erscheinung treten sollte. Dabei handelt es sich hier u m 30,0% seronegative Primärfälle, um 65,9% seropositive

und Sekundärfälle und um 4,1% sonstige Fälle, bei denen ein Ikterus verzeichnet war. Auf Grund der vorliegenden Zahlen müßte man hier zu dem Ergebnis kommen, daß von 2403 behandelten Luikern 233 = 9,7% ein *Lebermonorezidiv* bekommen haben. *Eine Zahl, die enorm im Vergleich zu den sonstigen Rückfällen ist.* Aus der Zahl der Rückfälle lassen sich immerhin Rückschlüsse auf die Güte der Behandlung ziehen. Für die gute Behandlung sprechen hier die Rückfallzahlen, die sich insgesamt auf 1,77% belaufen. Schon daraus läßt sich erkennen, daß die Theorie der Lebermonorezidive für die hier behandelten Kranken in keiner Weise zutrifft. Ferner hatten 97% der Ikteri eine *negative* WaR.

Wie läßt es sich ferner erklären, daß die Zahl der „Monorezidive" trotz gleichbleibender und zum Teil sogar noch verbesserter Behandlung in den letzten Jahren erheblich gewachsen ist? Und zwar in einem derartigen Umfange gewachsen, daß im Jahre 1921 12,7%, 1922 10,6% und 1923 sogar 26,2% dieser „Lebermonorezidive" vorkommen konnten, d. h. also, daß jeder 8., 10. und 5. Syphilitiker der Gefahr eines solchen Einzelrückfalles ausgesetzt gewesen sein sollte. Mir scheint, alles das stützt die Annahme eines Einzelrückfalles durchaus nicht. Eine andere Erklärung für alle diese Ikterusfälle werde ich weiter unten zu geben versuchen.

Überdies ist bemerkenswert, daß neben den hohen Zahlen für den 30.—60. Tag noch die Ziffern für „während der Kur" außerordentlich hoch sind (s. u.), so daß auch beim Betrachten dieser Zahlen die Wahrscheinlichkeit eines Lebermonorezidivs stark erschüttert wird.

Auffallend ist noch folgende Tatsache, die vielleicht mit zur Klärung der gehäuften Ikterusfälle dienen kann.

Im ganzen wurden — von den 3 Neurorezidiven abgesehen — 59 Rückfälle beobachtet, die alle mit Erscheinungen der Häute und Schleimhäute einhergingen. Unter diesen Rückfällen ließ sich 5 mal ein Ikterus feststellen, der entsprechend den Fällen von *Wosegien, Fuhs* und *Weltmann* als syphilitisch angesprochen wurde. Bei diesen 5 Fällen trat jedoch der Ikterus und der Rückfall bereits nach $1^1/_2$, 2, $2^1/_2$, 3 und 8 Monaten auf, obgleich diesen Kranken genau die gleiche Behandlung wie den anderen Kranken zuteil geworden war. Sonst erschienen die anderen Rückfälle nicht vor dem 5.—6. Monat. Es hat also demnach den Anschein, als ob die zu raschen Rückfällen neigende Syphilis mit Vorliebe die Leber mit befällt. Es befindet sich sogar ein seronegativer P.A. darunter, der 10 Spritzen Neo- und Na-Salvarsan = 5,1 g erhalten hat, eine Dosis, die man im allgemeinen zur Heilung eines seronegativen P.A. für ausreichend hält. Die gesamten Rückfälle, die mit einer Gelbsucht verknüpft waren, traten nach der ersten Kur auf. Die Rückfälle waren an sich leicht mit einer Ausnahme. Bei ihr kam es zu einer schweren

subakuten Leberatrophie mit Nephrose, die erst nach Monaten unter vorsichtiger Hg- und KJ-Behandlung abheilte.

Ich lasse die 5 Krankengeschichten gekürzt folgen:

1. J. 484/20. März-April 1919. Syphilis, die mit Salvarsan und Hg behandelt wurde; Stadium, WaR., Dosierungen unbekannt. — 9. I. 1920. Plaques, Angina spez., allgemeine Drüsenschwellung; Ikterus, Leber kaum vergrößert; keine Milzschwellung, WaR. ++++. Keine spezifische Behandlung während des Ikterus.

2. G. 1522/20. März 1920. Syphilis prim; WaR. ++++; 4,5 g Neosalvarsan; 10 Spritzen 10proz. Kalomel. — 15. VI. 1920. P. A. (Spir. +) makulopapulöses Exanthem, allgemeine Drüsenschwellung; WaR. ++++. Dos. II Neosalv. 21. VI. Erbrechen. Appetitlosigkeit. — 24. VI. Gelbsucht; Leber 2 Querfinger unter Rippenbogen fühlbar, leicht druckempfindlich; keine Milzschwellung. 5. VII. Gelbsucht verschwunden. Spez. Behandlung wird gut vertragen.

3. R. 2094 20. 14. VI. 1920 P.A. WaR. 0. — 15. VI.—8. VIII. 10 Spritzen Neo- und Na.-Salv. Gesamtmenge 5,1 g. Kein Hg. WaR. dauernd 0; Liquor o. B. — 18. IX. Starker Ikterus, Leber und Milz nicht vergrößert, gelbliche Durchfälle; WaR. 0. — 30. IX. Leber 2 Querfinger verbreitert, schmerzhaft, glatt, Ascites, keine Milzschwellung, leichte Temperaturen. — 3. X. Auftreten linsengroßer, etwas erhabener roter Papeln an Handtellern und Fußsohlen. Spir. pall. +. WaR.0. Ikterus unverändert; Stuhl o. B. Schmierkur. — 7.—13. X. je 3 g, 14.—20. X. je 5 g Unguent. cin. — 17. X. Papeln blassen ab. — 21. X. WaR. 0. Ikterus nimmt zu. Temperatur normal. — 25. X. Starke Abmagerung, täglich Erbrechen. — 27. X. Urin E+, vereinzelte Gallfarbstoffzylinder. — 31. X. Kein Erbrechen mehr; *Leber verkleinert*; keine Milzschwellung. — 11. XI. Starker Ascites, verminderte Harnmenge; E+, hyaline Zylinder; Epithelien, Gelbfärbung nicht mehr ausgesprochen ikterisch, sondern gelbgrau; Stuhl o. B. Gf +. Diuretin, Digitalis. Stuhl o. B. — 18. XI. 6 g KJ täglich. — 25. XI. 3000 ccm Ascites abgelassen; Harnmenge steigt. — 10. XII. Ikterus abgeblaßt. WaR.++++; Leber noch verkleinert. — 15. XII. Schmierkur. — 16. XII. Beginn einer Paronychia syph. am rechten Großzeh. — 18. XII. Durchfälle. — 28. XII. Die 4 übrigen Zehen werden ergriffen. Keine Gelbsucht mehr. Leber 2 Querfinger unter Rippenbogen; keine Milzschwellung, kein Ascites; Gf. 0. — 4. I. Paronychie sämtlicher linker Zehennägel. Absceß in der rechten Achselhöhle. — 20. I. KJ abgesetzt. — 24. I. Absetzen der Schmierkur nach insgesamt 150 g Ung. cin. — 31. I. Prozeß an sämtlichen Zehennägeln im Abheilen begriffen. Fingernägel o. B. Leber nicht mehr geschwollen; Milz o. B. Wa.++++. — 25. III. Wegen noch bestehender luetischer Erscheinungen an den Nägeln Hg. und KJ. Keine Gelbsucht. Im Mai und Juni erhielt R. Salvarsan und Hg. salicyl., das anstandslos vertragen wurde. WaR. noch ++++.

4. Sp. 2576 22. 11. VIII. Mandelulcus; WaR.++++. — 11. VIII.—17. IX. 1922. 10 Linser = 5,1 g Neo.S. + 16 ccm HgC 12; WaR. 0. — 17.XI. 1922. Kleinpapulöses Exanthem; WaR.++++; Gelbsucht. Leber eben tastbar; keine Milzschwellung. Nach Gelbsucht Salvarsankur, die gut vertragen wird. Keine Rückfälle weiter; die nächsten Salvarsankuren werden ebenfalls ohne Störungen vertragen.

5. N. 1927/23. Febr. 1923. Lues P. A. WaR.++++; Salvarsan und Hg 10 Spritzen; letzte Spritze Anfang Juli. WaR. Anfang September ++++. — 10. IX. Gelbfärbung. Klagen über Mattigkeit und Brechreiz. Olivgrüne Verfärbung der Haut; auf Bauch und Rücken beginnendes papulöses Exanthem; allgemeine Drüsenschwellung. Leber 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens;

keine Milzschwellung. Gf +; kein Fieber, keine Bradykardie, kein Hautjucken; Stuhl o. B. WaR.++++. Novasurol-Sublimatkur, Neosalvarsan, die gut vertragen werden. Verschwinden des Ikterus und der luetischen Erscheinungen.

Diese 5 Fälle lassen vielleicht folgende Erklärung zu. Es hat hier ein besonders leicht Rezidive auslösender Spirochätenstamm vorgelegen. Da sich die Leber noch nicht völlig vom Salvarsanabbau der ersten Kur erholt hatte, bestand hier ein Locus minoris resistentiae, der auf das Syphilistoxin sofort mit einem Ikterus antwortete. Daraus ergibt sich die Wahrscheinlichkeit, daß das Salvarsan doch mittelbar für den Ikterus verantwortlich zu machen ist. Es hat gewissermaßen den Boden für die Gelbsucht vorbereitet. Die Leber befand sich dadurch in einer Art Ikterusbereitschaft.

Wendet man diese Folgerung auf die anderen — d. h. auf die ohne sonstige luische Erscheinungen einhergehenden Ikterusfälle an — von dem Ausfall der WaR. wird abgesehen — so kommt man zu dem Schluß, daß dem Salvarsan doch eine ausschlaggebende Rolle zugewiesen werden muß, und zwar insoweit, als die Belastung mit Salvarsan die Ikterusbereitschaft der Leber steigert, die man für die heutige Zeit wohl als bestimmten Faktor einsetzen kann. Damit ist jedoch noch nicht behauptet, daß der Ikterus selbst durch das Salvarsan hervorgerufen werden muß, es müssen vielmehr noch bestimmte Hilfsmomente hinzutreten, die gleichsam den Tropfen bilden, der das Gefäß zum Überlaufen bringt, d. h. einen unmittelbaren Anlaß zum Auftreten des Ikterus geben. Es handelt sich beim S.-Ikt. um einen latenten Ikterus, der von außen provoziert wird.

Die eigentlichen Vorgänge in der Leber und ihren Ausführungsgängen sind nach *Lepehne* „die auf infektiös-toxischem Wege zustande gekommene partielle Gallenstauung und partielle Gallenresorption . . . Das anatomische Substrat dieser Ikterusformen sind entzündliche Vorgänge der inner- und intraacinösen Gallengänge (Cholangiolien oder Capillarcholangien nach *Naunyn*) oder toxisch bedingte Gallenthromben, hinter denen sich die Gallencapillaren erweitern und einreißen, oder, worauf *Eppinger* neuerdings besonders hinweist, passive Eröffnung der Gallencapillaren infolge Leberzellnekrosen (Hepatitis parenchymatosa). . . . Hierher haben wir den Ikterus bei Salvarsan, . . . den Icterus catarrhalis und Ict. epidem. in der Mehrzahl der Fälle zu rechnen. Ebenso müssen wir den Ikterus bei Lues, soweit nicht das Hepar lobatum in Betracht kommt, hier einreihen; Gallenthromben und Cholangien finden sich auch bei Lebercirrhose . . . Die akute Leberatrophie ist ebenfalls an dieser Stelle zu nennen . . . Dieselben pathologischen Veränderungen finden sich bei Ikterus durch Chloroformvergiftung, bei der As- und Salvarsanvergiftung und bei Vergiftungen durch Knollenblätterschwamm . . . Daß bei diesen Vergiftungen auch ein blutzerstörender Anteil eine Rolle spielt, erscheint unwahrscheinlich."

Bei dem Icterus syphiliticus sowie bei dem einfachen Icterus catarrhalis besteht nach *Bauer* eine Leberschädigung in Form einer diffusen Hepatitis. Auch die akute gelbe Leberatrophie wird von *Minkowski* als ein bestimmtes Stadium der diffusen Hepatitis bezeichnet.

Es erscheint zweckmäßig, zunächst die *Arten der Syphilisbehandlung* zu besprechen, welche für die Zeit vom 1. IV. 1919 bis zum 31. XII. 1923 in Betracht kommen. Im Grunde genommen sind es 3 bzw. 4 Methoden. Sie wurden gegebenenfalls nur wenig verändert. Das ist 1. die reine Neo- bzw. Natrium-Salvarsanbehandlung, 2. die Salvarsan-Kalomel-Hg-salicylkur, 3. die *Linser*methode, 4. die Siebentagekur. Eine Übersicht gibt folgende Aufstellung:

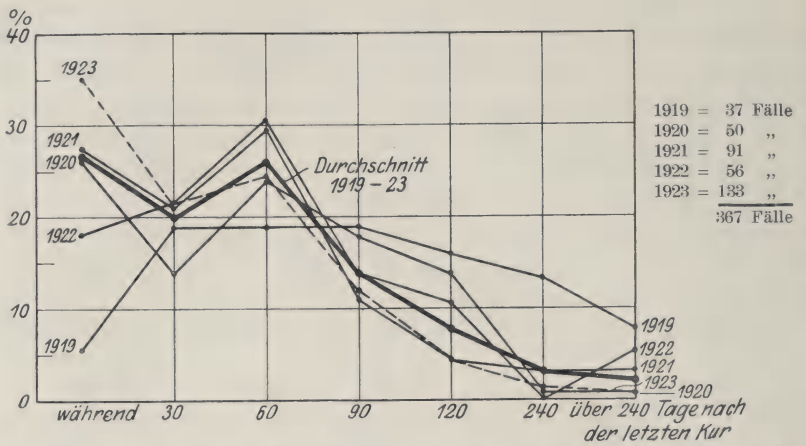
Tag	Dos. Salv. Hg I	Dos. Salv. Hg III	Dos. Salv. Hg II	Tag	Dos. Salv. Hg IV
1.	II 20% Cal. 0,4	II 1/4 ccm $HgCl_2$ 1%	II Hg sal. 30%	1.	III 2 ccm $HgCl_2$ 1%
3.	II,5 „	II,5 1/2 „ „	III „	2.	III „ „
6.	III „	III 3/4 „ „	IV „	3.	III „ „
10.	III,5 „	III,5 1 „ „	IV „	4.	III „ „
14.	IV „	IV 1 1/4 „ „	IV „	5.	III „ „
19.	IV „	IV 1 1/2 „ „	IV „	6.	III „ „
23.	IV „	IV 1 3/4 „ „	— „	7.	III „ „
28.	IV „	IV 2 „ „	V „		
32.		IV 2 „ „	— „		
37.		IV 2 „ „	V „		
41.		IV 2 „ „	— „		
46.		IV 2 „ „	— „		
Zusamm.	3,45 g 2,4 g Cal. 20%, 4,65 g 3,2 g Cal. 20%	5,25 g S + 13 ccm $HgCl_2$ 6,45 g S + 17 ccm $HgCl_2$	4,65 g S + 3 ccm Hg sal. 30%		3,15 g Salv. + 14 ccm Hg

Nach 4—6 Wochen Pause beginnt die 2. Kur bei allen 3 Stadien der Früherkrankung. P.A. WaR. 0; P.A.WaR.+, L II. Die 3. Kur wird 3—4 Monate später bei seropositivem P.A. und Lues II angeschlossen, nach abermals 4—5 Wochen erhalten diese Fälle die 4. Kur, die in den meisten Fällen auch die Schlußkur ist. In einer Anzahl erfolgt nach Abschluß der Behandlung eine Kontrollpunktion, und die Leute werden zu weiterer Beobachtung ihren Schiffs- bzw. Marineteilsärzten überwiesen, die in regelmäßigen Abständen zunächst monatlich, dann vierteljährlich und schließlich halbjährlich Nachuntersuchungen vornehmen und Blutproben einschicken. Auf diese Weise bleiben die Syphilitiker während ihrer ganzen Dienstzeit unter ständiger ärztlicher Aufsicht.

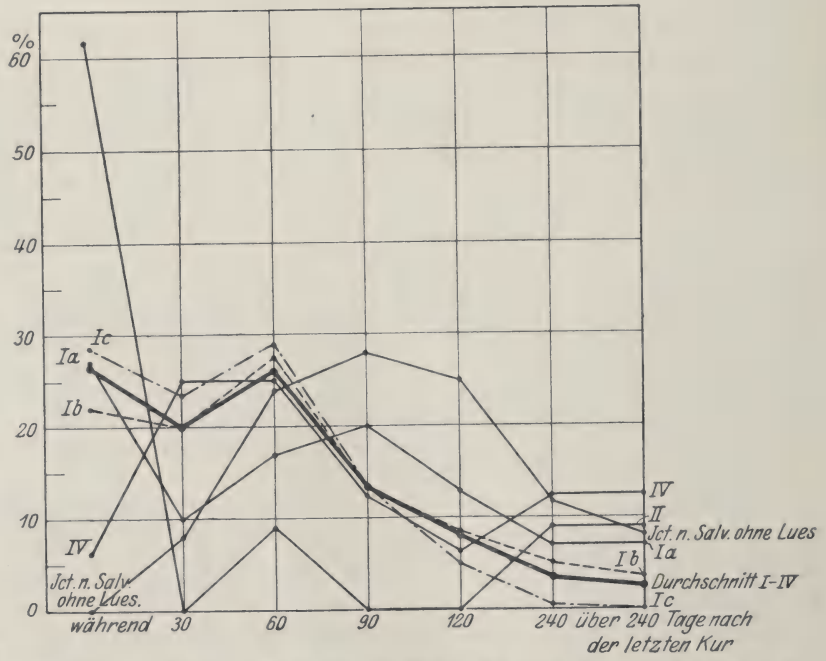
In der Zeit vom 1. IV. 1919 bis zum 31. XII. 1923 sind rund 3600 Luiker, davon 2284 Neuerkrankungen mit 7100 Kurven behandelt worden. Auf den Zeitraum vom 1. I. 1921 bis zum 31. XII. 1923 entfielen 1277 Neuerkrankungen, 1901 Latente mit zusammen 4000 Kuren.

Hierbei traten im ganzen 367 Fälle von Gelbsucht auf = 5,17%, für die Zeit vom 1. I. 1921 bis 3. XII. 1923 kamen 280 Gelbsuchtsfälle vor = 7,00%. Die Prozentzahlen beziehen sich auf die Kuren. Für die Luiker a Neuerkrankungen und b alle Fälle sind die Zahlen für die ganze Zeit 16,07% und 10,20% und für 1921/23 14,74% und 21,93%[1]).

[1]) Die Verteilung der Gelbsucht auf die einzelnen Jahre zeigt Kurve I.



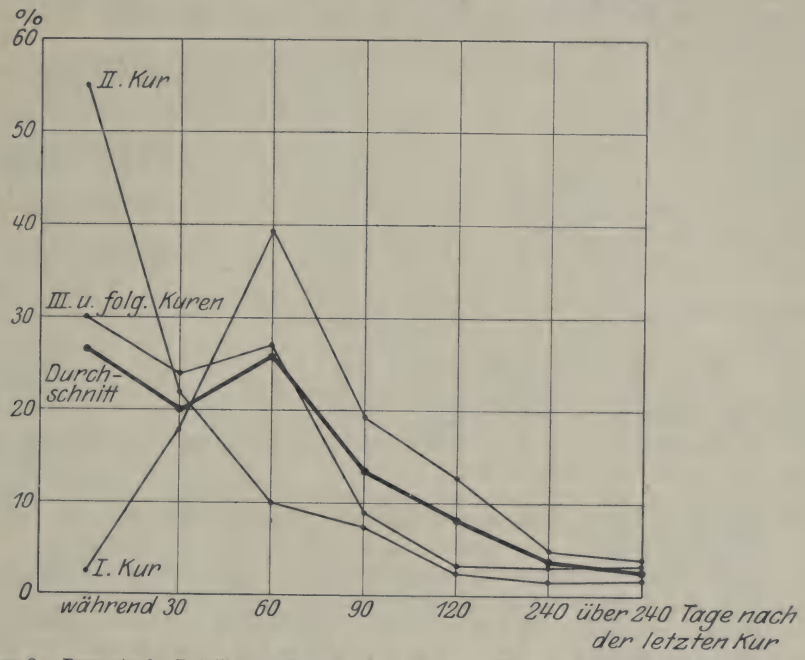
Kurve 1. Prozentuale Beteiligung der Salvarsan-Gelbsucht in den einzelnen Jahren 1919—1923 zeitlich geordnet. (Ein Jahr = 100 %).



Kurve 2. Prozentuale Beteiligung der einzelnen Kurarten an der Gelbsucht 1919—1923 zeitlich geordnet. (*Ia* z. B. = 100 %).

Ia = reine Neo-Salv. Kur	=	30 Fälle
Ib = Neo-Salv. + Hg	=	116 „
Ic = Linserkur	=	184 „
II = Natriumsalvarsan	=	11 „
IV = Mischung aus *Ia*, *Ib*, *Ic*, *II* und Silber-Salvarsan	=	16 „
		367 Fälle

Die Verteilung des Ikterus auf die einzelnen Arten der Behandlung stellt sich folgendermaßen dar. Dabei ist zu beachten, daß nur die letzte Kur als die maßgebende angesehen wurde. So wird also z. B. ein Mann, der die 1. Kur nach Nr. 2 gemacht hat und die 2. Kur nach Nr. 3 macht und während dieser oder nach dieser Kur an Gelbsucht erkrankt, unter Kur Nr. 3 geführt.



Kurve 3. Prozentuale Beteiligung der einzelnen Salvarsan-Kurven (I, II, III ff.) an der Gelbsucht 1919—1923 zeitlich geordnet. (Eine Kur z. B. I.-Kur = 100%).

I. Kur . . . . . = 187 Fälle
II. Kur . . . . . = 147 „
III. IV. u. folg. Kur. = 33 „
367 Fälle

Zunächst folgt eine kurze Übersicht über die Anzahl der Kuren mit den verschiedenen S.-Präparaten.

Salvarsan-Präparat	Kuren	Ikterus %	
Neosalvarsan + Hg (I)	5880	5,65	Darunter Linserkur mit 8,0%; dagegen weist die NeoS.+Hg-sal.-Kur nur 3,74% Ikterus auf.
Natriumsalvarsan Hg (II)	480	2,29	
(Neo) Silbersalvarsan Hg (III)	300	2,33	
Mischung I—III	390	4,10	
Sulfoxylat.-Sal.	40	0,00	
Altsalvarsan	10	10,00	
Zusammen (1919—1923)	7100	5,17	

Bruhns gibt folgende Zahlen an: Silbersalvarsan 1,6%, Neosilbersalvarsan 1,5%, NeoS.-Novasurol 4,4%, NeoS.-Cyarsal 7,2% und NeoS.-Hg sal. 1,2%

Also auch hier eine 3—3,5 mal stärkere Beteiligung der Mischspritze am Ikterus als bei den anderen Kurarten. Auch *Hofmann* sah viel Ikterusfälle nach der Mischspritze. Dagegen wird von anderer Seite über einen bedeutend geringeren Prozentsatz von Ikterus nach einzeitigen Kuren berichtet. *Markert* hatte bei Neosalvarsan-Novasurolkuren $^1/_3$% und *v. Petzold* bei reinen Linserkuren 3%. Leider finden sich keine Angaben über die einzelne Dosis und die Gesamtmenge, so daß sich keine unmittelbaren Vergleiche anstellen lassen.

Das Steigen der Gelbsucht läßt 6 Erklärungsmöglichkeiten zu. 1. kann die *Behandlung intensiver* geworden sein; 2. kann sich die *Zusammensetzung* der *Salvarsanpräparate*, insbesondere der NeoS.-Präparate *geändert* haben; 3. kann ein *Zusammenhang* mit der gleichfalls häufiger gewordenen *einfachen Gelbsucht* bestehen; 4. kann das Steigen des Ikterus durch eine besonders *bösartige Form* der *Syphilis* bedingt sein und 5. kann durch die *Salvarsaneinspritzung* die in dem Kranken versteckt liegende *Gelbsuchtsbereitschaft ausgelöst* worden sein; 6. kann eine *Änderung in der Technik* eingetreten sein.

Zu diesen 6 Punkten ist folgendes zu sagen: 1. Die Behandlung ist allerdings intensiver geworden, immerhin ist sie für die letzten 3 Jahre durchschnittlich gleich geblieben, und dennoch erfolgte ein Steigen der Gelbsucht. Zu 2.: Es ist ja verschiedentlich darauf aufmerksam gemacht worden, daß sich offenbar eine Zeitlang Salvarsanpräparate, hauptsächlich Neosalvarsanpräparate im Handel befunden haben, die toxischer waren, als nach den Prüfungen allgemein angenommen wurde (*Arndt*, Salvarsanfragen, *Kolle*). Jedoch hat man in der letzten Zeit nichts Derartiges wieder gehört. Es ist hier also nur die Möglichkeit zuzugeben, daß die in früheren Zeiten beschafften (Neo-) Salvarsanpräparate erst nach und nach dem Verbrauch zugeführt sind und so noch gewissermaßen nachträglich zur Steigerung der Gelbsucht geführt haben. Immerhin ist eine solche Möglichkeit sehr gering einzuschätzen. Zu 3.: Diese Anschauung hat meines Erachtens wenigstens für die hier gesammelten Fälle die meiste Wahrscheinlichkeit. Wenn auch das Anwachsen der einfachen Gelbsucht mit dem Anwachsen der Salvarsangelbsucht nicht ganz Schritt hält, so sind doch hier Gesetzmäßigkeiten vorhanden, die unbedingt für einen inneren Zuasmmenhang der beiden Gelbsuchtsformen sprechen. Das soll späterhin eingehender auseinandergesetzt werden. Zu 5.: Für diese Mutmaßung fehlt jeder Anhaltspunkt. Zu 4.: Wird mit Punkt 3 und 5 ausführlicher erörtert werden. *Zu 6: kein Anhalt.*

Bei Kurve II sieht man, daß der Ikterus nach *reinen Salvarsankuren* erst am *90. Tage* seinen *Höhepunkt* erreicht, bei den *kombinierten Kuren* dagegen schon am *60. Tage*. Demnach scheint doch die Mehrbelastung des Körpers (Leber?) mit Hg ein früheres Auftreten der Gelbsucht zu verursachen.

Ebenso zeigt Kurve III deutlich den *Höhepunkt 60 Tage nach der Kur*. Damit steht auch in Übereinstimmung die hohe Zahl „während der 2. Kur". Denn die 2. Kur findet — wie oben auseinandergesetzt — 40—50 Tage *nach* der 1. Kur statt.

Weniger Widerstandsfähige erkranken nach der 1. Kur, die Kräftigeren dagegen erst während der 2. Kur. Die geringen Ziffern für 3. und 4. Kur erklären sich daraus, daß nur ein Bruchteil der Kranken sich diesen

Kuren unterzieht. Außerdem ist nach der 2. Kur offenbar eine gewisse Gewöhnung der Leber an das Salvarsan eingetreten. Denn nur in 4 Fällen kam es vor, daß nach dem Ikterus nach der 1. oder während der 2. Kur bei demselben Kranken eine neue Gelbsucht bemerkt wurde.

Es erhebt sich die Frage: Wie verteilen sich die einzelnen Stadien der Lues auf die Zugänge, und wie verteilt sich die Gelbsucht auf die einzelnen Stadien?

In den Jahren 1919—1923 gingen im ganzen an Neuerkrankungen, Rückfällen und Metalues zu: 2403 Fälle, sie verteilen sich, wie folgt:

a	b		c	d
Lues I seroneg.	Lues I seropos.	Lues II	Lues III Metalues	Rückfälle, alle Lues II
618 F. = 25,75%	1022 F. = 42,58%	644 F. = 26,83%	60 F. = 2,44%	59 F. =2,4

Die Verteilung der Gelbsucht auf die einzelnen Stadien ist aus der kommenden Tabelle zu entnehmen. Alle 3 Fälle von Leberatrophie finden sich im II. Stadium der Lues, ein Befund, der mit der Angabe *Heinrichsdorffs*, daß die Leberatrophie mit Vorliebe im 2. Stadium zum Ausbruch komme, übereinstimmt. Es ergeben sich folgende Verhältniszahlen:

	Häufigkeitsverhältnis der einzelnen Luesstadien untereinander	Verhältnis der entsprechenden Ikteruszahlen
Lues b : Lues A	1666 : 618 = 2,7 : 1	242 : 110 = 22 : 1
Lues a + Lues b : Lues c	2284 : 60 = 38 : 1	352 : 9 = 39 : 1
Lues a + Lues b : Lues R	2284 : 59 = 39 : 1	352 : 4 (9)[1] = 88(39 : 1

Die ermittelten Zahlen erbringen den Beweis, daß sich diese Art der bei Lues auftretenden Gelbsucht fast gleichmäßig auf alle Stadien verteilt, daß man also von einer *besonderen Ikterusbereitschaft bestimmter Stadien nicht ohne weiteres* sprechen darf. Man kann nur sagen, daß die Gelbsucht beim 2. Stadium der Lues häufiger als bei anderen Stadien die Gefahr mit sich bringt, in eine Leberatrophie überzugehen. Insofern läßt sich das 2. Stadium als vielleicht etwas bevorzugt auffassen.

Die Angaben von *Rehder* und *Beckmann*, daß sich bei Tabes usw. kein Ikterus findet, werden nicht bestätigt.

Aus den Zahlen ergibt sich, daß die Lues wohl überall ziemlich gleichmäßig als Faktor für den Ikterus eingesetzt werden muß, daß aber andere Einflüsse sich anscheinend ebenso gleichmäßig auf alle Stadien der Lues verteilen. Eine gewisse Sonderstellung nimmt die Lues II insofern ein, als bei ihr sämtliche 3 Todesfälle von Leberatrophie zur Beobachtung gelangt sind.

Die Zahl der Einspritzungen beläuft sich auf etwa 67 000 und verteilt sich folgendermaßen auf die einzelnen Kurarten:

[1]) Unter Hinzuziehung der 5 Fälle von Ikterus bei Lues II.

Kurart	Zahl d. Einspr.	Ikt. auf Einspr.	Leberatr.	Ikt. auf Einspr. Kölner St.
1) NeoS	3 800	126	—	—
2) Neo Salv. + Hg sal. . .	2 600	224	—	—
3) Linser	25 000	136	—	—
4) Neo-Salv.+ Schmierkur	200	100	—	—
Zusammen	55 000	166	27 500	6364
5) Na Salv. + Hg sal . .	5 000	455	5000	2270
6) Silversalv.	3 600	514	—	—
7) Gemisch von 1—6 . .	2 900	181	—	—
8) Sulf. Salv.	400	0	—	—
9) Alt-Salv.	100	100	—	2100
Insgesamt	67 000	182	22 333	5260

Im Vergleich zu der Kölner Salvarsanstatistik müssen die hier gefundenen Zahlen als außerordentlich hoch bezeichnet werden, wenn man sie als reine Salvarsanschädigungen hinstellen wollte. Auf Grund dieser Ermittelungen wäre dann auch die Anwendung des Salvarsans in keiner Weise mehr zu rechtfertigen. Die vorstehenden Zahlen, die 4—40 mal höher sind als die Kölner Zahlen, legen die Vermutung nahe, daß es andere Ursachen sind als das Salvarsan, welche die Erkrankungsziffern an Ikterus derartig in die Höhe getrieben haben. Dafür spricht auch, daß z. B. andere Salvarsanschädigungen wie Exantheme und Dermatitiden nur in dem sonst bekannten Umfange gesehen werden, daß also hier keine gesteigerten toxischen Wirkungen des Salvarsans haben beobachtet werden können.

Über das Auftreten von Gelbsucht nach Salvarsankuren sind die Angaben außerordentlich verschieden. Die prozentualen Berechnungen schwanken zwischen 0,56% bei 39 372 Syphilisfällen und 21% bei 150 Luikern (*Rolleston* und *de Favento*). So fand *Brodier* bei 636 Syphilitikern 6,13% Ikterus. Nach ihm hängt der Ikterus nicht mit der Art des S-Präparates zusammen. Auch er faßt den Spätikterus, wie *Chabrol* und *Khoury*, als Leberrezidiv auf und betont sein Vorkommen 6 bis 12 Monate nach der Kur, während *Wosegien* das Leberrezidiv in den 3. Monat nach der Kur verlegt. Seiner (*Brodiers*) Ansicht nach erzeugt Lues II Veränderungen im Lebergewebe, die zum Spätikterus führen. Er tritt bei Männern häufiger auf als bei Frauen (4,84 bzw. 3,27%). Ferner ist besonders Lues II zum Ikterus veranlagt. Dasselbe schreiben *Chabrol* und *Khoury*, *Laurent* und *Milian*. *De Favento* faßt den bei Lues II erscheinenden Ikterus als Resultante zwischen Lues und toxischer As-Wirkung auf. *Haguenau* und *Kudelski* äußern sich dahin, daß Frühikterus bei Lues II syphilitischen Ursprunges, Spätikterus dagegen As-Vergiftung sei. Ferner gibt *Brodier* an, daß der Ikterus im 3.—6. Monat in 2,31%, im 6.—12. Monat dagegen in 16,85% bemerkt werde. Bei meinen Fällen ist das Gegenteil der Fall. Meines Erachtens handelt es sich nach 6—12 Monaten kaum noch um einen Spätikterus. Soweit seine Gelbsuchtsfälle 1—4 Monate nach der Kur auftreten (27 Fälle), erreichen sie am 30. und 60. Tag ihre Höhe mit 9 und 16 Fällen. Hier besteht also eine gewisse Übereinstimmung. Die Zahl der Ikteri steigt mit der Dosierungshöhe der einzelnen Kuren. Das As ist imstande, bei einer gewissen Menge bei bestimmten Kranken eine biliäre Infektion hervorzurufen (*Brodier*).

Auch *Clement-Simon* verzeichnet das Erscheinen des Ikterus nach Salvarsan zu $^3/_5$ bis zum 1. Monat und den Rest bis zum 13. Monat (155 Fälle bei 1100 Syphilitikern). *Meister* gibt den 3. Monat nach der letzten Kur als Gelbsuchtsgipfel an.

Bei *Arndt* und *Zimmern* findet sich folgende Verteilung des Ikterus auf die einzelnen Luesstadien:

	Lues I seroneg.	Lues I seropos u. Lues II	Lues III	Lues latens	
Arndt	33	125	73	Frühlatent	Spätlatent
Zimmern . . .	106	72	4	108	40

Bei *Arndt* ist die Beteiligung des Spätstadiums an der Gelbsucht auffällig. Leider fehlen bei beiden Angaben über die Zahl der überhaupt behandelten Luiker. Ebenso ist bei *Zimmern* nicht angegeben, wann bei ihm die Spätlatens beginnt, und aus welchen Stadien die Frühlatenten stammten.

Bodin, bei dem sich zeitliche Angaben über das Auftreten der Gelbsucht finden, beobachtete 1919/20 bei 27 Kranken die Hauptbeteiligung während der Kur (5 Fälle), (welche Kur?), und am 30.—60. Tage nach der Kur (16 Fälle).

Auftreten der Gelbsucht nach Kuren und Zeit berechnet.

Kuren	Während der Kur	1—30Tg. nach der Kur	31 bis 60 Tg. n. d. Kur	61 bis 90 Tg. n. d. Kur	91 bis 120 Tg. n. d. Kur	121 bis 240 Tg. n. d. Kur	Über 240 Tg. n. d. Kur	Zusammen
1. Kur	6	33	72	36	24	9	7	187
2. Kur	81	33	15	10	4	2	2	147
3. Kur	9	5	8	1	1	—	1	25
4. Kur u. folg. .	1	3	1	2	—	1	—	8
Zusammen . . .	97	74	96	49	29	12	10	367

Es fragt sich, läßt sich der Ikterus bei Syphilis und Salvarsan vermeiden oder wenigstens herabdrücken? Zunächst wird der Salv.-Ikterus, der meines Erachtens in innigem Zusammenhang mit der einfachen Gelbsucht steht, von dieser stets mehr oder minder abhängig sein. Fällt die einfache Gelbsucht, dann wird auch die S.-Gelbsucht zurückgehen. Ein persönlicher Schutz irgendwelcher Art gegen die einfache Gelbsucht ist bisher noch nicht möglich, da wir ihren Erreger noch nicht kennen. Bei den Syphilitikern liegt die einzige Möglichkeit der Vermeidung einer Gelbsucht darin, daß man ihre Leber nicht allzu stark belastet. Das läßt sich vielleicht in folgender Weise erreichen.

Alle Kuren sind nach Möglichkeit stationär durchzuführen. Das bedeutet zwar an und für sich eine starke Belastung der Lazarette, aber man hat dadurch die Leute unter ständiger Aufsicht und kann gegebenenfalls sofort die Kur abbrechen. Falls nicht alle Kuren stationär gemacht werden können, so ist wenigstens die 1. Kur im Lazarett zu machen, und zwar die ganze Kur. Werden die weiteren Kuren ambulant gemacht, so muß vor jeder Einspritzung der Urin auf E, Z und Gf untersucht werden, wie das bereits in allen Marinelazaretten seit Jahren geschieht. Diese Forderung ist neulich wieder von *Kahn* aufgestellt. Ferner muß man für reichliche Flüssigkeitszufuhr sorgen und etwas Karlsbader Salz geben. Damit hat man aber die Leber selbst noch nicht widerstandsfähiger gegen das Salvarsan

gemacht. Das erreichten die Amerikaner *Baily* und *McKay* dadurch, daß sie $^1/_2$ Stunde vor der Einverleibung des Salvarsanes dem Betreffenden 25—50 g Zuckerlösung per os gaben. Nach ihren Angaben, die übrigens auch von anderer Seite bestätigt werden (*Harrison, Graham, Alford, Rottig, Maclean*), kann eine stark glykogenhaltige Leber viel besser Gift unschädlich machen als eine kaum oder nur wenig glykogenhaltige (*v. Brakel*). So hat doch *Guy* Dosen von 1 g Salvarsan auf 15 kg Körpergewicht bei derart vorbehandelten Leuten eingespritzt, ohne schädliche Nebenwirkungen zu beobachten. Ferner fordern *Baily* und *McKay* Einschränkung im Fettgenuß, da nach ihrer Ansicht reichliche Fettzufuhr die Empfindlichkeit der Leber steigert. Denselben Standpunkt vertritt auch *Todd*. Nach ihnen sind Brot und Magermilch die beste Diät. Als weitere Entlastung der Leber kommt eine teilweise Dienstbefreiung in Frage, was die Amerikaner ebenfalls ihren Kranken geraten haben. Diese Befreiung kann vielleicht so gehandhabt werden, daß sich der Betreffende nach der Einspritzung 1—2 Stunden hinlegt und den Rest des Tages nur leichten Dienst tut. Die Vermeidung von Exzessen aller Art ist selbstverständlich. Auf diese Weise wird es immerhin möglich sein, einen Teil der Gelbsuchtsfälle zu vermeiden. Und wenn dann trotzdem eine Gelbsucht ausbricht, wird sie wahrscheinlich leichter und rascher verlaufen als ein Ikterus, bei dem die oben geschilderten Vorsichtsmaßnahmen nicht in Anwendung gebracht sind.

Nach *Baily* und *McKay* setzt jede Salvarsandosis eine Leberschädigung und die letzte Dosis bringt dann die Gesamtschädigung hervor. In den Fällen, in denen die Vergiftung erst spät einsetzt, arbeiten die Organe gut, wenn die diätetischen Maßnahmen eingehalten werden. Fallen diese fort und der Betreffende nimmt auch seine Arbeit voll auf, dann beginnen die Leberschädigungen meist sofort wesentlich stärker.

In welchem Verhältnis tritt nun der sog. Salvarsanikterus zu dem einfachen Ikterus auf? Die Beantwortung dieser Frage zeigt folgende Zusammenstellung, die für die Jahre 1914—1917 der Arbeit *Zimmerns* entnommen ist. In dieser Aufstellung sind nur die Gelbsuchtsfälle nach Syphilis und Salvarsan enthalten, die keine manifesten luischen Erscheinungen darboten. Die WaR. blieb unberücksichtigt.

Ab 1. 8.	Nordsee		Ostsee		Fland. usw.		Schiffe		Insgesamt	Salv.	Kat.	Zusammen	K : S %
	Kat.	Salv.	Kat.	Salv.	Kat.	Salv.	Kat.	Salv.					
1914 . .	47	2	24	2	14	—	13	—	98	4	102	96,1	3,9
1915 . .	82	10	91	19	93	8	44	4	310	41	351	88,3	11,7
1916 . .	126	40	136	68	59	22	56	7	377	137	514	73,4	26,6
1918 . .	203	60	153	97	88	7	82	14	526	178	704	73,7	26,3
Zusammen	458	112	404	186	254	37	195	25	1311	360	1671	78,5	21,5
Ab 1. 4.													
1919 . .	12	3	36	16	—	—	43	18	91	37	128	71,1	28,9
1920 . .	23	4	71	13	—	—	63	33	157	50	207	75,7	24,3
1921 . .	43	8	36	28	—	—	93	55	172	91	263	65,4	34,6
1922 . .	43	3	61	16	—	—	145	37	249	56	305	81,7	18,3
1923 . .	46	11	60	33	—	—	144	89	250	133	383	65,3	34,7
Zusammen	167	29	264	106	—	—	488	232	919	367	1286	71,5	28,5

Aus der Aufstellung geht zunächst klar hervor, daß schon während des Krieges der Prozentsatz an Salvarsangelbsucht stark angestiegen ist, und zwar von 3,9% auf 26,3% im Jahre 1917. Aber auch die Erkrankungen an einfacher Gelbsucht sind gegenüber den Friedenszahlen vermehrt. Um wieviel sie höher sind, läßt sich leider nicht genau sagen, denn es fehlen die Iststärken für die betreffenden Jahre. Schätzungsweise sind es 2—3 mal mehr Fälle $^0/_{00}$ als im Frieden. Ebenso sind die Zahlen für die Syphilitiker nicht angegeben. Auch hier kann man wohl mit dem $1^1/_2$—2fachen Zugang rechnen als vor dem Kriege. Mit diesen Zahlen erhöht sich gleichfalls die Zahl der Kuren, die doch sicher nicht ohne Einfluß auf den Gesamtorganismus und insbesondere auf die Leber bleibt. *Zimmern* sagt zwar, er glaube nicht, daß die Anzahl der Salvarsaneinspritzungen $6^1/_2$ mal größer geworden sei als im Frieden — 3,9% 1914 Gelbsucht gegen 26,3% 1917. Entgegen dem muß man aber in Betracht ziehen, daß erstens die Zahl der Syphilitiker ungefähr $1^1/_2$—2 mal größer geworden ist während des Krieges, und daß zweitens die Behandlung der Syphilis sehr viel gründlicher geworden ist, seitdem man weiß, daß sich mit einer Kur von 3—4 Einspritzungen nur in den wenigsten Fällen eine restlose Ausheilung erzielen läßt. Ferner sind nicht nur die Mengen für die einzelnen Kuren heraufgesetzt, sondern auch die Zahl der Kuren vermehrt. Das sind alles Dinge, die man bei dem Steigen der Salvarsangelbsucht mit in Rechnung stellen muß.

Die Tabelle *Zimmerns* zeigt auch ein dauerndes Steigen der einfachen Gelbsucht. Vom Jahre 1920 ab läßt sich auch wieder ein prozentuales Steigen der Gelbsucht zur Iststärke feststellen. Nach der Aufstellung hat es den Anschein, als ob ein Steigen der Gelbsucht, bereits im Jahre 1914/15 eingesetzt hat, das man aber auf Grund der bis jetzt noch nicht zusammengestellten Gesamtübersichten über den Gesundheitszustand der Marine während des Krieges nicht genau hat verfolgen können.

Es gilt zunächst festzustellen, wieviel von den mit Salvarsan behandelten Luikern bekommen eine Gelbsucht und inwieweit hängt diese Gelbsucht mit der angewandten Behandlung zusammen?

In der Vorkriegszeit sind in den Marinesanitätsberichten von 1912 bis 1913 und 1913/14 einige Fälle erwähnt, auch in der Literatur ist bereits auf sie aufmerksam gemacht worden (*Ehrlich, Hofmann, Klausner, Milian*). Aber das waren vereinzelte Fälle, mit denen man nicht viel anfangen konnte. In den letzten Jahren ist eine starke Häufung dieser Erkrankungen eingetreten, so daß es wünschenswert erscheint, einen ungefähren Überblick über die Erkrankungsziffern zu bekommen. (*Arndt, Buschke, Gutmann, Pulvermacher, Silbergleit, Milian, Rehder und Beckmann, Holland, Zimmern, Friedmann, Strahey, Oltramare, Rollestone, Todd, Shephard, Rüdemann und Stokes* u. a. m.)

Bei der Marine herrschen insofern günstige Verhältnisse, als man die Gesamtzahl der Syphilitiker und der Ikteri ermitteln kann.

Einen kurzen Überblick gibt die folgende Tabelle:

1	2	3		
Jahr	Ein Fall von Icterus spl. kommt auf Mann	Ein Fall von Salvarsan-Ikterus kommt a) auf alle Kuren, b) auf die Gesamtzahl der Syphilitiker, c) auf die 1. Kur (d. h. *nach* d. Kur auftretend)		
		a	b	c
1912/13	500	667	333	275
1919	209	50	29	25
1920	99	29	15	16
1921	87	17	9,5	13
1922	62	17,9	10,0	10,5
1923	57	11,3	4,9	3,8

Man erkennt deutlich, daß bei Spalte 3 im Verhältnis zu Spalte 2 durchschnittlich etwa 4—5 mal mehr Ikterusfälle auftreten z. B. 500 : 209 = 2,4, dagegen 333 : 29 = 12. Dieses Verhältnis bleibt ziemlich beständig, ein Zeichen dafür, daß der Salvarsanbehandlung doch ein gewisser Einfluß auf die Entstehung des Ikterus eingeräumt werden muß.

Durchschnittlich hat sich die S.-Gelbsucht nach dem Kriege im Vergleich zur einfachen Gelbsucht 3,2—5,4 mal mehr gezeigt. Der Vergleich mit dem S.-Ikterus vor und nach dem Kriege ergibt, daß die S. Gelbsucht 4,0; 2,0 und 2,5 mal mehr zur Beobachtung gelangt ist. D. h. also: die Kuren weisen jetzt an sich 4 mal mehr Ikteri auf als früher, bei den Latenten und Neuerkrankten sind aber nur 2 und 2,5 mal mehr Erkrankungen an Gelbsucht verzeichnet. Daraus läßt sich ersehen, daß doch auch die *Zahl* der *Kuren* eine *bestimmte Rolle* spielt.

Für das Steigen des Ikterus bei den Kranken ist wahrscheinlich die durch den Krieg verursachte *Hemmung in der körperlichen Entwicklung* und *die gesteigerte Krankheitsbereitschaft verantwortlich* zu machen. Vor dem Kriege bestand eine Kur durchschnittlich in 4—5 Einspritzungen zu 0,4 g Altsalvarsan = 2,0 g Alt- bzw. 3,0 g NeoS. Jetzt werden in einer Kur 4,5 und 5,6 g NeoS. verabfolgt = 3,0 bzw. 3,6 g AltS., d. h. fast das Doppelte. Auch *Laurent* und *Leconte* weisen auf die Zusammenhänge zwischen Salvarsanmenge und Ikterus hin. Überdies werden die meisten Kuren nach der 1. Kur ambulant gemacht, d. h. die Leute werden dienstlich voll beansprucht. Auch das ist ein Grund für das vermehrte Erscheinen des Ikterus. Das macht sich auch daran bemerkbar, daß bei Leuten, die ihre Behandlung — 1. Kur — stationär angefangen haben, sie aber ambulant beendigen, die Gelbsucht eher erscheint als bei denjenigen, die ihre Kur vollständig stationär abgeschlossen haben (*Holland*). Ebenso treten bei Leuten, die alle Kuren stationär machen, wesentlich weniger Gelbsuchtsfälle auf; also ein Beweis dafür, daß das Verhalten während der Salvarsanbehandlung nicht ohne Einfluß ist. Und gerade in der letzten Zeit, in der sich die Salvarsangelbsucht gegen 1922 auffällig gehäuft hat, sind viele der Leute für die Zeit der 1. Kur sofort ambulant oder kurz nach Kurbeginn in ambulante Behandlung entlassen worden. Dadurch lassen sich die gehäuften Ikterusfälle mit erklären.

Die Art der *Technik* kann für das ungleichmäßige Steigen im letzten Jahr *nicht verantwortlich* gemacht werden, denn sie hat sich in den letzten Jahren nur unwesentlich verändert. Wahrscheinlich sind auch die verschiedenen *Salvarsanpräparate* in wechselndem Maße an der Gelbsucht beteiligt. So muß für 1923 der *Linserkur* der *Hauptteil an den Ikteris* zugeschoben werden. Es bestanden auch 1921 $^2/_3$ aller Kurven aus Linserkuren, 1922 dagegen nur die reichliche Hälfte. Daher ist auch das Sinken der S.-Gelbsucht 1922 zu erklären. — Auch auf die verschiedene *Toxizität* der einzelnen Herstellungsnummern läßt sich der Ikterus *nicht* zurückführen, denn für die letzte Zeit hat sich für eine solche Vermutung in der Literatur kein Anlaß gezeigt. *Ebensowenig* läßt sich die *Disposition* des einzelnen zu einer einigermaßen stichhaltigen Erklärung heranziehen, denn es wäre eigenartig, wenn 1923 auf einmal eine gesteigerte Disposition und Empfindlichkeit für Salvarsan eingetreten sein sollte.

Die Annahme einer *Virulenzzunahme* der *Syphiliserreger* kommt ebenfalls *nicht* in Betracht. Denn die Zugänge an Syphilis boten keine auffälligen Abweichungen von den sonst beobachteten Fällen; eine Häufung besonders schwerer Rückfälle trotz ausreichender Behandlung ließ sich auch in keiner Weise feststellen. Auch die Zahl der Rückfälle beträgt nur 2,4%, sie traten nach durchschnittlich 6 Monaten auf und verschwanden in den meisten Fällen glatt wieder auf spezifische Behandlung.

Der einzige Punkt ist meines Erachtens der, daß die Gelbsucht an sich schwerer geworden ist und häufiger in Erscheinung getreten ist, daß also die *Erreger* der Gelbsucht selbst an *Virulenz zugenommen* haben, eine Vermutung, die auch durch das Steigen der einfachen Gelbsucht bestätigt wird. *Demnach ist die Gelbsucht nach Salvarsan nichts anderes als eine einfache Gelbsucht mit dem Zusatz, daß für sie der Boden durch die Syphilis und die nachfolgende eingreifende Behandlung vorbereitet worden ist. Sie sind also beide infektiöser Art.*

Dafür, daß der Ikterus in den letzten Jahr tatsächlich am schwersten aufgetreten ist, dient folgendes zum Beweis. Es ereignete sich ein Todesfall an einfacher Gelbsucht. Der Kranke bekam zunächst eine ziemlich schwere Gelbsucht, von der er sich zuerst erholte. Dann setzte ein Rückfall ein, dem er erlag. Die Sektion ergab eine großknotige Lebercirrhose. Nun ist bekannt, daß über eine subakute Leberatrophie, die sich wahrscheinlich während der ersten Erkrankung entwickelt hatte, es manchmal im Regenerationsstadium zu einer hypertrophischen Lebercirrhose kommt (*Brütt, Marchand, Umber, Seyfarth, Umber, Eppinger*). Das ist der einzige Todesfall an einfachen Ikterus, der sich in der ganzen Zeit ereignete. Ferner kamen 2 Todesfälle nach Salvarsanbehandlung vor, beide zeigten mikroskopisch das Bild einer Leber-

atrophie. Dann ist nur noch 1 Fall 1920 beobachtet. Ein weiterer Todesfall im Jahre 1922 nach Salvarsanbehandlung ohne Syphilis kann nicht als sicherer Todesfall durch Ikterus und Salvarsan angesprochen werden.

An sich ist das Steigen der Erkrankungsziffern an Gelbsucht für 1923 recht unbedeutend, aber die 3 Todesfälle stützen doch die Vermutung, daß eine Virulenzsteigerung der Gelbsuchtserreger in Betracht zu ziehen ist, die sich hauptsächlich bei den mit Salvarsan behandelten Fällen bemerkbar gemacht hat. Auch an den Fällen von Salvarsanbehandlung ohne Lues läßt sich ein stetiges Anschwellen nachweisen.

Die Prozentzahlen für die 5 Jahre sind — die Fälle „über 240 Tage" stehen in Klammern 2,63%, 1,94% (5,66%), 5,21%, 8,94% und 7,08%. Dabei ist zu bedenken, daß die Zahl der mit provokatorischen Salv.-Dosen behandelten Fälle von Ulcus molle sich mit geringfügigen Abweichungen immer zur Lues verhalten haben wie 1 : 3. 1922 kamen 3 Ikterusfälle vor bei Ulcus molle nach Salvarsanbehandlung, das entsprach einem Prozentsatz von 4,17%, 1923 stieg der Vonhundertsatz jedoch auf 8%. Dabei waren die Höhe und Art der Dosierungen in keiner Weise gegen früher verändert. Offenbar haben auch hier die geringen Dosen — durchschnittlich in 3 Wochen wöchentlich je 1 mal Dos. II oder III Neosalvarsan — genügt, um für das Jahr 1923 eine fast doppelte so hohe Morbiditätsziffer wie im vorhergehenden Jahr hervorzubringen. Diese Ziffer entspricht fast genau den Salvarsanikteruszahlen (56 : 133) von 5,64 und 10,23% für 1922 und 1923. Also auch hier eine auffällige Übereinstimmung, die für die oben geäußerte Annahme spricht. Auch *Fabry* und *Wolf* sehen den Ikterus nicht als Salvarsanschädigung an, weil der S.-Ikterus mehr erscheint, wenn auch der einfache Ikterus gehäuft auftritt. Da aber diese Gelbsucht auf (trotz) Salvarsanbehandlung zurückgeht, erklären sie sie für ein Monorezidiv.

Für die gemeinsame infektiöse Ätiologie der beiden Gelbsuchtsarten läßt sich ferner anführen, daß beide Formen bei dem Vorkommen gehäufter Erkrankungen nebeneinander hergehen. Diese Verhältnisse lassen sich besonders gut an Bord verfolgen. Hierfür gebe ich 2 Beispiele. Als Inkubationszeit werden 28—30 Tage (*Lindstedt*) angesetzt.

Von anderer Seite wird ebenfalls über Gruppeninfektionen berichtet, die 3—4 Personen, manchmal aber auch über 50 betrafen (*Blumer*, *Hiscock*, *Wadsworth*). Ebenso beschreibt *W.* eine Hospitalinfektion, bei der nacheinander 8 Schwestern und Ärzte ergriffen wurden. — Auch in einem hiesigen Lazarett wurde ein Bettnachbar von seinem Nebenmanne, der an einer Gelbsucht litt, angesteckt, die Inkubationszeit betrug hier etwa 8 Tage. Ferner ist die Gelbsucht häufiger bei jüngeren Ärzten und dem Sänitatsunterpersonal beobachtet worden, eine Feststellung, die ebenfalls zugunsten des ansteckenden Charakters der Gelbsucht spricht.

I. Übersicht.

1921		
1.	Ro.	11. VII.
2.	Ne.	19. VII. (S)[1])
3.	Ku.	5. VIII.
4.	Gr.	12. VIII.
5.	Ge.	13. VIII (S)
6.	Ko.	9. IX.
7.	Kun.	13. IX.
1.	Mi.	27. X.
2.	Sp.	7. XI. (S)
3.	Ve.	8. XI.
4.	Wi.	14. XI. (S)
5.	Sch.	21. XI. (S)
1922		
1.	Wo.	IX. I.
2.	Re.	21. I.
3.	Sz.	3. II.
4.	Ha.	17. II.
5.	Sch.	20. II.
6.	Be.	28. II. (S)

1.	Bi.	6. V.
2.	Br.	6. V.
3.	Te.	12. VI. (S)
4.	Pi.	4. VII.
5.	Oh.	14. VII.
6.	Schu.	17. VII.
7.	Fr.	31. VII
8.	Hi.	16. VIII. (S)
1.	Ro.	27. X.
2.	Fe.	30. X.
3.	Ra.	31. X.
4.	Se.	1. XI.
5.	Si.	14. XI.
6.	Pr.	5. XII.
7.	Ho.	11. XII.
8.	De.	12. XII.
9.	Lü.	16. XII.
10.	Ni.	27. XII. (S)
1923		
11.	Ha.	1. I. (S)
12.	Re.	20. I.
13.	Kö.	27. I.
1.	Ho	1. III.
2.	Mu.	26. III. (S)
3.	Bi.	3. IV.

1.	We.	11. V.
2.	Wel.	18. V. (S)
3.	Ku.	30. V. (S)
4.	Me.	7. VI.
5.	Ei.	11. VI.
6.	Hi.	13. VI. (S)
7.	Gl.	21. VI. (S)
8.	Ve.	21. VI.
9.	La.	25. VI.
10.	Fr.	3. VIII.
11.	He.	17. VIII. (S)
12.	Le.	25. VIII. (S)
13.	Sch.	4. IX. (S)
14.	Ei.	6. IX. (S)
15.	Ko.	10. IX. (S)
16.	Ha.	23. IX. (Bismog)[2])
17.	Si.	2. X. (S)
18.	Schr.	12. X. (S)
19.	Schö.	23. X.
20.	Schu.	29. X.
21.	Te.	29. X. (S)
22.	Wi.	1. XI. (S)
23.	Ku	1. XI.
24.	Mü.	7. XI.
25.	Pu.	20. XI.
26.	Sa.	10. XII. (S)

II. Übersicht.

1.	Schä.	16. XII.
2.	Zi.	26. XII. 1922
3.	Pa.	2. I.
4.	Mö.	4. I.
5.	Ma.	29. I. (S)
6.	To.	7. II. 1923
7.	Ke.	12. II. (S)
8.	Str.	12. II.
9.	Fr.	14. II.
10.	Schr.	24. II.
11.	Zo.	9. III.
12.	Han.	10. III.
13.	He.	4. IV.
15.	Ha.	14. IV. (S)
16.	Fo.	16. IV. (S)
17.	Mo.	30. IV. (S)
18.	Ha.	11. V. (S)
19.	Hi.	12. V. (S)
20.	Eh.	18. V. (S)

1.	Hö.	26. VII (S)
2.	Teu.	4. VIII.
3.	Kl.	18. VIII.
4.	Sa.	22. VIII.
5.	Bie.	23. VIII.
6.	Lu.	8. IX. (S)
7.	Le.	14. IX. (S)
8.	Schö.	15. IX.
9.	Ran.	20. IX.
10.	Fi.	1. X.
11.	Wi.	29. X.
12.	Ho.	1. XI.
13.	Me.	9. XI.
14.	Di.	15. XI. (S)
15.	The.	23. XI.
16.	Pra.	24. XI. (S)
17.	Ko.	11. XII.
18.	Eb.	15. XII.
19.	Wo.	27. XII.
20.	He.	27. XII. (S)
21.	Me.	28. XII.

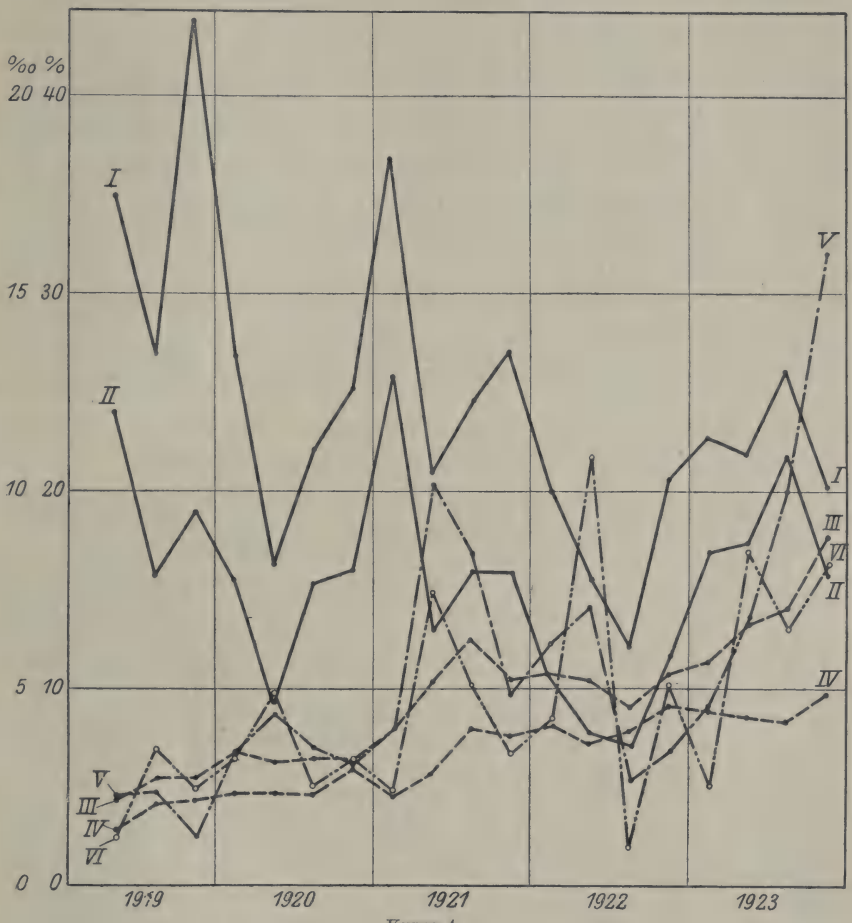
[1]) Salvarsanbehandlung vorausgegangen. [2]) Bismogenolbehandlung vorausgegangen.

An den vorstehenden beiden Beispielen sieht man, daß der Ikterus wahllos das eine Mal ein sog. Salvarsan- und das andere Mal ein einfacher Ikterus ist. Manchesmal häufen sich die sog. S.-Gelbsuchtsfälle und wenn man genauer nachforscht, so stellt sich heraus, daß sie fast ausnahmslos entweder während der 2. Kur oder 40—60 Tage nach der 1. Kur erkrankt sind. Man hat hier den Eindruck, als ob der eine den anderen angesteckt hat. Der Ort, an dem die Gelbsucht dann von Mann zu Mann (*Hiscock, Lindstedt, Williams, Wadsworth*) weiter übertragen wird, ist wahrscheinlich das Schiffslazarett oder Revier, denn hier finden sich doch alle Kranken ein, und es ist hier sehr leicht die Möglichkeit einer Weiterverbreitung gegeben. Aber auch innerhalb der Korporalschaft usw. besteht die Möglichkeit einer Verschleppung. So lassen sich z. B. die 8 Fälle von hintereinander auftretender S.-Gelbsucht in Beispiel 1 erklären. Nr. 11 — 3. Reihe — hat sich bei Nr. 10 angesteckt, dieser kommt mit Nr. 12 (57 Tage nach der 1. Kur) im Lazarett zusammen — neue Blutprobe oder neue Kur — und überträgt die Gelbsucht auf ihn. So geht es weiter, bis es schließlich auch einen Mann erfaßt, der keine Lues oder Salvarsanbehandlung durchgemacht hat. Und dieser überträgt die Krankheit weiter. An Bord ist die Verbreitungsmöglichkeit natürlich verhältnismäßig leicht, weil viele Leute in einem beschränkten Raume zusammengedrängt hausen müssen. Daher sind auch an Bord die Zahlen für die beiden Gelbsuchtsformen viel höher als an Land. Außerdem sind an Bord die Geschlechtskrankheiten häufiger als an Land, demnach muß also an und für sich der S.-Ikterus schon stärker auftreten. Die Häufigkeit der sog. Salvarsangelbsucht hängt natürlich in gewisser Weise mit der Zahl der Luesfälle zusammen.

Demnach handelt es sich bei der *Gelbsucht* um eine *spezifische Infektionskrankheit* und die vereinzelt auftretenden Ikteri sind nichts weiter als sporadische Fälle, genau so wie bei irgendeiner anderen übertragbaren Krankheit. Das ist bereits von *Blumer* und *Lindstedt* geäußert worden. An einen derartigen Zusammenhang haben neben *Holland* auch die Amerikaner *Stokes, Rüdemann, Lemon* gedacht in ihrer Arbeit: „Epidemic infectious Jaundice and its Relation to the Therapie of Syphilis."

Sie vergleichen hier 70 Fälle von Salversangelbsucht mit 29 (!) Fällen einfacher Gelbsucht. So erhalten sie 2 Kurven, aus denen sich die jeweilige Höhe der monatlichen Erkrankungsfälle an beiden Ikterusarten ablesen läßt; diese Kurve umfaßt einen Zeitraum von 4 Jahren. Auf Grund der augenfälligen Übereinstimmung der beiden Kurven in ihrem Verlauf kommen sie zu dem Ergebnis, daß die einfache und die S.-Gelbsucht auf den gleichen Bedingungen beruht. — Jedoch ist es meines Erachtens in keiner Weise angängig, 70 S.-Ikteri mit 29 Fällen von einfachem Ikterus zu vergleichen und das über einen Zeitraum von 4 (!) Jahren 29 Gelbsuchtsfälle in einem Staate wie Minnesota (220 000 qkm, 2,3 Mill. Einwohner, also $^3/_4$ so groß wie Preußen) innerhalb von 4 Jahren an einem Krankenhaus besagen überhaupt nichts. Die Verfasser hätten zu einem brauchbaren Vergleich

mindestens die Gelbsuchtserkrankungen von einer Stadt oder von dem ganzen Staat für die 4 Jahre heranziehen müssen; mit den von ihnen angeführten 29 Fällen läßt sich ein derartiger Nachweis gar nicht erbringen. — Ebenso schreibt *Oltramare*, daß in Genf im Jahre 1919/20 einfache Gelbsucht und sog. S.-Gelbsucht zu gleicher Zeit aufgetreten seien.



Kurve 4.

I. = Lues latens ‰ zur Ist-Stärke.
II. = Lues Neuerkrankungen ‰ zur Ist-Stärke.
III. = Lues Gelbsucht insgesamt ‰ zur Ist-Stärke.
IV. = Lues katarrhalische Gelbsucht ‰ zur Ist-Stärke.
V. = Lues Ikterus nach Salvarsan in % zu I.
VI. = Lues Ikterus nach Salvarsan nach der ersten Kur in % zu II.

Den tatsächlichen Zusammenhang zwischen Lues latens und Neuerkrankungen, einfacher und S.-Gelbsucht veranschaulicht Kurve IV.

In der Übersicht sind die Zahlen der Lueszugänge und die Zahl der latenten Luiker pro Tausend zur Iststärke angegeben, ebenso die Zugänge an Gelbsucht

überhaupt und die Zugänge an einfacher Gelbsucht. Die Zugänge an sog. Gelbsucht nach Salvarsan sind außerdem in Prozenten angegeben, und zwar 1. alle S.-Ikteri in Prozenten zu allen Luesfällen und 2. die Ikterusfälle nach der 1. Kur zu den Zugängen an Neuerkrankungen in Prozenten. Die Angaben erstrecken sich auf die Jahre 1919—1923 und sind nach den 4 Jahreszeiten berechnet. Monatliche Berechnung wurde wegen der zu ungenau werdenden Zahlen nicht angewandt.

Aus der Kurve erkennt man zunächst das langsame Zurückgehen der Syphilis bis zum Jahre 1922. Mit ihr ungefähr gleichlaufend ist auch die Kurve für Syphilis latens. 1923 zeigt bei beiden ein starkes Anschwellen. Die Kurve für einfache Gelbsucht bewegt sich in einer ständig aufsteigenden Linie. Und zwar sieht man hier meist ein stärkeres Ansteigen im Frühling, Herbst und Winter. Stellt man sämtliche Ikterusfälle von 1920—23 nach den Jahreszeiten geordnet zusammen, so ergibt sich folgendes Bild:

	Winter	Frühling	Sommer	Herbst
a) Einfacher Ikterus	235	193	191	209
b) Ikterus nach Lues und Salvarsan	90	76	101	94
a + b 1920—23	325	269	292	303

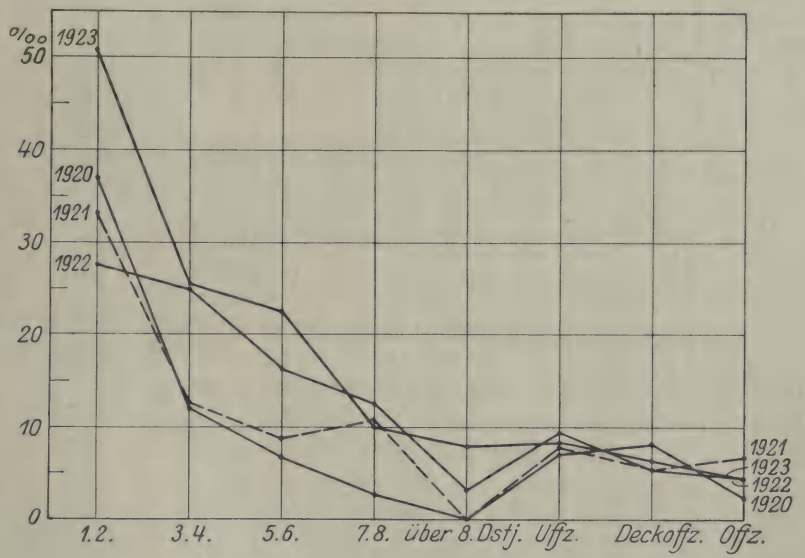
Der Ikterus steigt also langsam im Sommer und Herbst, erreicht im Winter die größte Höhe und fällt dann zum Frühling wieder ab.

Ähnliches stellten *Blumer* und *Hennig* fest. *Hennig* sammelte die zeitlichen Daten von 51 Ikterusepidemien und fand folgende Verteilung: Winter 18, Frühling 11, Sommer 13, Herbst 19 Epidemien. *Blumer* kommt bei 50 anderen Epidemien, die er in den Vereinigten Staaten ermitteln konnte, zu dem Ergebnis, daß im Frühling 6%, 12% im Sommer-Herbst, 14% im erbst, 36% im Herbst-Winter und 22% im Winter auftreten, und daß sich 2% der Epidemiefälle über das ganze Jahr verteilen. *Todd* erklärt das gehäufte Auftreten des Ikterus im Winter damit, daß die Leber zu der Zeit stärker mit Fett belastet sei als sonst, und daß zu dieser Belastung in einem Teil der Fälle As-Behandlung hinzutrete. Er schiebt auch Anginen einen Teil der Ikterusfälle zu. Von anderer Seite (*Hiscock, Tooth, Pringle, Williams, Blumer*) wird auch ein Zusammenhang mit der Influenza in Betracht gezogen, da häufig Fälle mit einer Art Influenza beginnen, um sich nach dem Entfiebern zu einer Gelbsucht zu entwickeln. Unter den vorliegenden Fällen befanden sich auch verschiedene, die zunächst den Eindruck einer Grippe machten. Nach dem Entfiebern erschien auch hier das Bild des sog. katarrhalischen Ikterus. Es bestehen also anscheinend bestimmte Zusammenhänge zwischen Gelbsucht und Influenza. Auch von anderer Seite wird mitgeteilt, daß Ikterusepidemien mit Vorliebe im Herbst und Winter auftreten (*Benczur, Beyreis, Brugsch* u. *Schürer, Burmann, Herrmann, Hiscock, Köhnhorn, Lange, Matthes, Lürmann, Nikolaysen, Schneekloth, Seggel, Weissenberg, Williams, Todd, Tooth* u. *Pringle, Wadsworth.*

Bei der Marine ist es insofern schwer, Epidemien festzustellen, als die Fälle, wie die Tabelle zeigt, ziemlich gleichmäßig über das ganze Jahr verteilt sind. Immerhin kommt das Auftreten kleinerer Epidemien vorzugsweise im Herbst und Winter vor. Als erschwerender Umstand tritt hinzu, daß jährlich am 1. IV. und 1. X. neue Mannschaften eingestellt werden, die das Bild wieder etwas verwischen. Denn erfahrungsgemäß erkranken Rekruten viel häufiger an Gelbsucht als alte Leute (Sanitätsberichte der Armee). Das geht auch aus der folgenden Aufstellung klar hervor, in der die Erkrankungsfälle nach dem Dienstalter ge-

ordnet sind. Über die Gelbsuchtsfälle nach Salvarsan läßt sich eine derartige Übersicht nicht so einwandfrei geben, denn es kommt häufig vor, daß der Mann z. B. im 2. Dienstjahr seine Syphilis bekommt und im 3. Jahr an einer Gelbsucht erkrankt. Dazu sind außerdem die einzelnen Klassen recht ungleichmäßig an syphilitischen Erkrankungen beteiligt. Daß das Salvarsan tatsächlich als Hilfsursache aufzufassen ist, sieht man daran, daß die 4 Zahlen für S.-Gelbsucht bei allen Dienstgraden, soweit verwendbare Zahlen zum Vergleich vorhanden sind, fast gleich sind. Sie liegen z. B. für 1922 und 1923 für die einzelnen Dienstalter und Klassen zwischen 10 und 15%, bei denen größere Zugangszahlen an frischer Syphilis einen genaueren Vergleich ermöglichen, d. h. von den Zugängen erkranken nach der 1. Kur 10—15% an Gelbsucht. Eine solche Aufstellung gibt also nur ein annäherndes Bild. Ein Vergleich zwischen allen Luikern und allen Gelbsuchtsfällen ist aus den eben erwähnten Gründen noch schwieriger und wird durch die erfolgten Verschiebungen noch unübersichtlicher, so daß hier davon Abstand genommen ist. Soweit sich größere Zahlen haben ermitteln lassen, sieht man auch hierin eine ziemlich gleichmäßige Verteilung des S.-Ikterus. — Bei starken Abweichungen in den pro Tausend-Zahlen für die einfache Gelbsucht ist zu berücksichtigen, daß die einzelnen Gruppen erheblich in ihrer Stärke schwanken.

Die *folgende Kurve V* zeigt die Verteilung der katarrhalischen Gelbsucht auf die einzelnen Dienstalter und Dienstklassen.



Kurve 5.

Jedenfalls ist einwandfrei festzustellen, daß die *Rekruten* in allen Jahren *die höchsten Erkrankungsziffern* aufweisen. Das ist wiederum ein Beweis für den infektiösen Charakter der Gelbucht. Denn auch bei sonstigen ansteckenden Krankheiten erkrankten meist Neuhinzugetretende prozentual zunächst am höchsten und die Epidemie wird wieder zum Aufflackern gebracht. Das beweisen auch die experimentellen Arbeiten von *Topley*, *Webster* und *Ayrton*, deren Ergebnisse sich wie

folgt zusammenfassen lassen „... Überläßt man eine (Mäuse) ‚Bevölkerung', unter der eine derartige (*Gärtner*) Epidemie herrscht, sich selbst, so erlischt die Krankheit allmählich, und es stellt sich ein Gleichgewichtszustand zwischen Wirten und Parasiten her; kommen aber neue, frisch empfängliche Individuen hinzu, so wird das Gleichgewicht gestört: die Seuche flackert wieder auf und ergreift zuerst die neuen, dann aber auch die schon durchseuchten Individuen."

Der 2. Teil der angeführten Beobachtungen wird durch die hier gefundenen Tatsachen vollauf bestätigt. Ein Wiederergriffenwerden von

Tabelle 7.

	Verteilung der Marine	Zugänge an Lues N	% zur Ist-Stärke	Alle behandelten Luesf.	% zur Ist-Stärke	Zugänge an Gelbs. alle	% zur Ist-Stärke	Zugänge an Ikt. kat.	% zur Ist-Stärke	Sog. Ikt. n. Salv. n. Lues	% zur Ist-Stärke	% zu 3	% zu 5
1		2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1919	Ostsee ...	340	34,00	600	60,00	91	9,10	63	6,30	28	2,80	8,24	4,67
	Nordsee ..	210	23,33	400	44,44	38	4,22	23	2,56	9	1,29	4,29	2,25
	Bord	350	43,75	600	75,00	62	7,75	43	5,38	18	2,25	5,14	3,00
	Land	200	18,17	400	36,36	67	6,09	48	4,36	19	1,73	9,50	4,75
	Gesamt ..	550	28,94	1000	52,36	129	6,79	91	4,79	37	1,95	6,73	3,70
1920	Ostsee ...	297	30,63	460	47,42	154	15,86	108	11,04	39	4,02	13,17	8,50
	Nordsee ..	158	27,88	240	42,34	61	10,76	49	8,71	11	1,94	6,96	4,58
	Bord	287	45,80	450	71,81	100	15,95	63	10,05	33	5,27	11,50	7,33
	Land	170	18,39	250	27,05	115	12,44	94	10,17	17	1,84	10,10	6,80
	Gesamt ..	457	29,48	700	43,86	215	13,87	157	10,13	50	3,23	10,94	7,14
1921	Ostsee ...	298	39,26	447	58,89	163	21,48	87	11,46	70	9,23	23,48	15,64
	Nordsee ..	181	25,02	273	37,73	111	15,34	85	11,75	21	2,90	11,59	7,66
	Bord	247	37,32	370	55,90	154	23,27	93	14,05	55	8,31	22,27	14,87
	Land	233	27,94	350	41,97	120	14,39	79	9,47	36	4,31	15,45	10,38
	Gesamt ..	480	32,09	720	48,13	274	17,90	172	11,53	91	6,08	18,96	12,64
1922	Ostsee ...	195	23,41	345	41,43	198	23,78	147	17,25	40	4,80	20,51	11,59
	Nordsee ..	91	12,98	183	26,10	119	16,97	102	14,55	16	2,28	17,58	8,74
	Bord	176	29,31	300	49,95	190	31,63	145	24,14	37	6,16	21,02	12,33
	Land	112	11,83	228	24,08	127	13,41	104	10,98	19	2,00	16,96	8,33
	Gesamt ..	288	18,61	528	34,12	317	20,49	249	16,09	56	3,62	19,44	10,61
1923	Ostsee ...	317	40,98	407	52,62	221	29,10	128	16,55	88	11,38	27,76	21,62
	Nordsee ..	181	28,89	246	39,27	172	27,45	122	19,47	45	7,18	24,86	18,31
	Bord	338	58,19	425	73,16	243	41,83	144	22,09	89	15,32	26,33	20,94
	Land	171	20,37	228	27,35	154	18,47	106	12,72	44	5,28	25,91	19,30
	Gesamt ..	509	35,99	653	46,15	397	28,07	250	17,67	133	9,40	26,13	20,37

Kranken, die schon einmal eine Gelbsucht durchgemacht haben, ist allerdings recht selten. Hier ist es nur 1% aller Kranken. Dieser geringe Prozentsatz findet darin seine Erklärung, daß das Überstehen einer einfachen ansteckenden Gelbsucht eine fast absolute Immunität hinterläßt. Das kann man von dem Überstehen einer *Gärtner*infektion nicht behaupten. Insofern ist das letzte in den Ergebnissen nicht gut mit dem Überstehen einer Gelbsucht zu vergleichen (*Blumer, Hirsch, Lindstedt*).

Auf Grund der beigebrachten Tatsachen halte ich also die S.-Gelbsucht für dieselbe Krankheitsform wie den gewöhnlichen Ikterus, also auch für ansteckend. Den katarrhalischen Ikterus bezeichnete man meines Erachtens besser als Icterus epidemicus infektiosus. Bei dem S.-Ikterus kommt die Belastung der Leber durch Syphilis und Salvarsan hinzu, welche den Kranken in gesteigertem Maße für einen Ikterus empfänglich macht.

Tabelle 7 gibt eine allgemeine Übersicht über die gesamten Syphilis- und Gelbsuchtsfälle von 1919—1923.

Zusammenfassung.

1. Der epidemische, infektiöse Ikterus ist in den Jahren 1919—1923 bei der Marine dauernd gestiegen. 1912/13 1,47‰, 1919 4,79‰, 1923 17,73‰.

2. Ebenso hat die Zahl der sog. Salvarsanikteri, die vor dem Kriege fast gar nicht bekannt waren, seit den Kriegsjahren in der Marine zugenommen. Von 1919—1923 kamen insgesamt 1330 Fälle von Ikterus überhaupt vor, davon traten auf: 919 Fälle von Ikterus ohne Lues und Salvarsan = 69,10%, 367 Fälle = 27,59% nach Syphilis und Salvarsan, 25 Fälle = 1,88% nach Salvarsan ohne Lues, 19 Fälle = 1,43% mit anderen syphilitischen Erscheinungen zusammen. 1919: 1,95‰ Salv.-Ikt. 1923: 9,40‰.

3. Grundlegende Unterschiede im klinischen Bild zwischen den beiden Ikterusformen, die für eine Differentialdiagnose in Betracht kämen, wurden nicht gefunden. Daraus und aus dem ziemlich gleichen Verlauf der beiden Ikterusformen läßt sich mit einiger Wahrscheinlichkeit schließen, daß beide Gelbsuchtsarten auf denselben Ursprung zurückzuführen sind. Im allgemeinen verliefen die Fälle mit Salvarsan etwas schwerer, und ihre Krankheitsdauer war etwas länger; 30,02 gegen 23,44 Tage. Bakteriologische und serologische Untersuchungen verliefen vollständig ergebnislos. Die Zahl der Todesfälle belief sich auf 3: 367 bzw. 1: 919. Alle 3 Salvarsantodesfälle boten mikroskopisch das Bild einer Leberatrophie, der Todesfall bei einfacher Gelbsucht zeigte makroskopisch eine großknotige Cirrhose, die wahrscheinlich als regenerativer Prozeß einer subakut verlaufenen Leberatrophie aufzufassen ist. Ein weiterer Todesfall, der bei Salvarsangelbsucht ohne Lues vor-

kam, ist nicht mit Sicherheit als durch Salvarsan bzw. die Gelbsucht verursacht anzusehen.

4. Über die Auffassung der Salvarsangelbsucht gehen die Ansichten noch weit auseinander. (Monorecidiv, Salvarsanschädigung, Schädigung durch unregelmäßige Lebensweise, Alkohol- und Tabakmißbrauch, einfache Gelbsucht.) Auf der anderen Seite wird das Bestehen eines sog. Salvarsanikterus überhaupt in Abrede gestellt.

5. Der sog. Salvarsanikterus hat sich auf die einzelnen Behandlungsarten der Syphilis nicht immer gleichmäßig verteilt. Am häufigsten erscheint er nach der Linserspritze 8,00% bei 2300 Kuren, es folgt die reine Neosalvarsanbehandlung mit 6,48% bei 460 Kuren, dann kommen die Kuren mit verschiedenen Salvarsan- und Hg.-Präparaten, Neo-, Na-, Silber- und Neosilbersalvarsan gemischt mit verschiedenen Hg-Präparaten (Kalomel, graues Öl, Mercinol, 1% Sublimat, Cyarsal) mit 4,10% bei 390 Kuren, den Schluß bilden Na.-Salv. und Hg bzw. Silbersalvarsan und Hg mit 300 bzw. 480 Kuren und 2,33% bzw. 2,29% Ikterus. Im ganzen wurden ermittelt 7100 Kuren mit 5,17% Ikterus.

6. Der Salvarsanikterus steigt bei allen Kuren prozentual ziemlich gleichmäßig für die Jahre 1919—1923. Es ist nicht ersichtlich, daß in einzelnen Jahren bestimmte Kurarten besonders viel Gelbsuchtsfälle aufweisen, nur die Linserkur macht insofern eine Ausnahme, als sie ziemlich rasch hohe Ziffern erreicht. Hierbei sind jedoch nur Zusammenstellungen über 100 Kuren berücksichtigt. Im allgemeinen ist das Auftreten der Gelbsucht mehr auf die Behandlung mit Salvarsan als auf bestimmte Kurarten zurückzuführen.

7. Das Steigen und Fallen der Salvarsangelbsucht ist naturgemäß mit dem Steigen und Fallen der Syphilis verbunden, jedoch nicht so, daß z. B. in jedem Jahr 10% der Luiker eine Gelbsucht bekommen. Vielmehr steigt der S.-Ikterus mit jedem Jahr höher und erreicht mit dem Jahre 1923 bis jetzt seinen Höchststand mit 20,37%, d. h. von sämtlichen in Behandlung befindlichen Syphilitikern erkranken 20,37% an Gelbsucht. Die Zahlen für die einzelnen Jahre sind: 1919 3,70%; 1920 7,14%; 1921 12,70%, 1922 10,60%; 1923 20,37%. *Der sog. Salvarsanikterus zeigt also im allgemeinen genau wie der einfache Ikterus eine Neigung zum Steigen.*

8. Der einfache Ikterus ist eine ansteckende Krankheit, die durch die zum Teil angenommene Gelbsuchtsbereitschaft stärker als vor dem Kriege auftritt. Bei der Marine begünstigen das Anschwellen dieser Erkrankung folgende Umstände: Enges Zusammenwohnen — an Bord ist der Ikterus häufiger als an Land — starke körperliche Arbeit in heißen und wenig oder gar nicht dem Tageslicht zugänglichen Räumen — Heizräume, Munitionskammern, Lasten —, sitzende Lebensweise — Schreiber, Verwalter, F.T.-Personal — starke Temperaturunterschiede,

frühere durch die Kriegszeit bedingte Unterernährung und verminderte Widerstandsfähigkeit gegen äußere und innere Schädigungen. Das Ansteckende der Gelbsucht wird auch dadurch erhärtet, daß sich unter den 19 Offizieren, die während der Jahre 1919—23 an Gelbsucht erkrankten, allein 6 Ärzte befanden. Auch das Sanitätspersonal wies eine starke Beteiligung an der Gelbsucht auf. — Der Ikterus tritt mit Vorliebe in den Herbst- und Wintermonaten auf. An Bord kommen gelegentlich kleine Epidemien vor, einzeln beobachtete Erkrankungen sind als sporadische Fälle anzusehen. Für den ansteckenden Charakter spricht auch die Tatsache, daß stets die Neueintretenden die größten Erkrankungsziffern aufweisen, d. h. durch das Hinzukommen neuer frisch empfänglicher Individuen flackert die Gelbsucht wieder auf. Das Überstehen der Gelbsucht hinterläßt in den meisten Fällen — 98% — eine absolute Immunität.

9. Auf Grund der gesammelten Beobachtungen — gleiches Krankheitsbild, Auftreten vorzugsweise in den Herbst- und Wintermonaten, wahllose Verteilung zwischen den anderen Gelbsuchtsfällen — wird die sog. Gelbsucht nach Salvarsan mit der einfachen Gelbsucht identifiziert mit dem Zusatz, daß zu den auslösenden Ursachen hier noch Lues und Salvarsan als unterstützende Momente treten. Die größere Rolle spielt das Salvarsan und zwar wirken anscheinend auch die verschiedenen S.-Präparate verschieden stark auf die Leber ein. Am stärksten wirkt das Neosalvarsan, dann kommen Na.- und Silbersalvarsan. Von den kombinierten Kuren belastet die einzeitige *Linser*kur die Leber am meisten. Eine weitere Ursache für das Ansteigen dieser Gelbsucht der sog. S.-Gelbsucht, ist die ambulante Behandlung, bei der die Leute meist ihren vollen Dienst machen und dadurch die Leber über Gebühr beanspruchen. Unregelmäßige Lebensweise sowie Alkoholmißbrauch fördern den Ausbruch einer Gelbsucht.

10. Zur Herabsetzung der Erkrankungen an Ikterus nach und während der Salvarsankuren wird von Amerikanern die Verabreichung von hochprozentiger Zuckerlösung $^1/_2$ Stunde vor der Einspritzung empfohlen. Nach ihren Erfahrungen verträgt eine glykogenreiche Leber besser die Zufuhr von Salvarsan als eine glykogenarme. Ebenso ist nach Möglichkeit eine stationäre Behandlung wenigstens während der ersten Kur anzustreben. Während der weiteren Kuren erscheint es zweckmäßig, die Leute mindestens für den Tag der Einspritzung mit nur leichtem Dienst zu beschäftigen. Ferner muß während der Kur eine genaue Kontrolle des Harnes auf Eiweiß, Zucker und Gallfarbstoff (*Ehrlichs* Reagenz) stattfinden, ebenso ist für reichliche Flüssigkeitszufuhr (Tee, Mineralwasser) und geregelte Verdauung (Karlsbader Salz) zu sorgen.

Literatur.

[1]) *Abelin*, Salvarsannachweis im Urin. Münch. med. Wochenschr. **58**, Nr. 19 u. 33, S. 1002 u. 1771. 1911. — [2]) *Abimelech*, Erfahrungen über die Linserschen Einspritzungen. Dtsch. med. Wochenschr. **49**. 1980. 1923. — [3]) *Adelheim*, Kampfgasvergiftung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, 417. 1923. — [4]) *Adler*, Der Einfluß der Leber auf den Wasserhaushalt. Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 43. — [5]) *Arambun*, Urticaria nach Neosalvarsan. Zentralbl. f. Haut. u. Geschlechtskrankh. **5**. 1922. — [6]) *Arndt*, Salvarsanfragen. Med. Klinik **18**, Nr. 8, 9, S. 231 u. 266. 1922. — [7]) *Ardin-Delteil*, Ictère syphilitique. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **46**. 1922. — [8]) *Arnozan*, Ictère mortel post-arsénobenzolique. Bull. de la soc. de dermatol. et syphiligr. 1921, Nr. 6. — [9]) *Aschoff*, Das r.-e.-System und Gf.-Stoffbildung. Münch. med. Wochenschr. **69**, Nr. 37. 1922. — [10]) *Aub* and *Means*, The Basal Metabolism . . . in Liver. Disease Arch. of Intern. Med. **28**, Nr. 2. 1921. — [11]) *Bailly* and *Mac Kay*, Toxic Jaundice. Liver Diseases Arch. of Intern. Med. **25**, Nr. 6. 1920. — [12]) *Bardinet*, De l'ictère épidémique chez des femmes enceintes Union méd. 1863. — [13]) *Bauer*, Ikterus und Leberfunktion. Wien. Arch. f. inn. Med. **6**, Heft 1. — [14]) *Beitzke*, Ansteckende Gelbsucht. Pathol. Anat. d. Berl. klin. Wochenschr. **53**, Nr. 8. 1916. — [15]) *Bendig*, Akute gelbe Leberatrophie bei Syphilis. Pathol. Anat. d. Berl. klin. Wochenschr. **45**, Nr. 26, S. 1229. 1908. — [16]) *Bendig*, Akute gelbe Leberatrophie bei Syphilis. Münch. med. Wochenschr. **62**, Nr. 34, S. 1144. 1915. — [17]) *Bénczúr*, Zur Frage des epidemischen Ikterus. Dtsch. med. Wochenschr. **52**, Nr. 16, S. 482. 1916. — [18]) *Bergel*, Die Lymphocytose. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **20**, 36. 1921. — [19]) *Beyreis*, Eine Ikterusepidemie. Münch. med. Wochenschr. **69**, Nr. 28, S. 1044. 1922. — [20]) *Bierring*, Tödliche Lebersyphilis. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **7**, 411. 1923. — [21]) *Bittorf* u. *v. Falkenhausen*, Toxische Leberschwellung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **135**, 346. 1921. — [22]) *Bizard* et *Morel*, Acht S.-Todesfälle. Ann. des maladies vénér. **15**, 548. 1920. — [23]) *Blanchard, Lefrou et Laigret*, . . . sur des cas d'ictères épidémiques. Bull. de la soc. de pathol. exot. **15**, Nr. 6. 1922. — [24]) *Blassberg*, Beitrag zur epidemischen Gelbsucht. Wien. klin. Wochenschr. **29**, Nr. 30, S. 949. 1916. — [25]) *Blumer*, Infectious Jaundice in the United States. Americ. journ. of the med. assoc. **81**, Nr. 5, S. 353. 1923. —[26]) *Bock*, Gallenfarbstoffbildung und Ikterus. Klin. Wochenschrift **3**, Nr. 14/15, S. 587. 1924. — [27]) *Bodin*, Les ictères . . . par le Néosalvarsan. Bull. de la soc. franc. ded ermatol. et des yphiligr. 1921, Nr. 6, S. 245. — [28]) *Bollinger* Leberatrophie und Phosphorvergiftung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **5**, 49. 1869. — [29]) *Bonsmann* u. *Kratzeisen*, Toxische Leberdystrophie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol., Festschr. f. M. B. Schmidt. 1923. — [30]) *Bonsmann*, Über Novalgin. Klin. Wochenschr. **2**, Nr. 43, S. 2010. 1923. — [31]) *Boularau*, Gonorrhoischer Ikterus. Ann. de dermatol. et de syphiligr. 1912, S. 496. — [32]) *Bousquet* et *Petges*, Ictère et Néphrite postarsénobenzolés. Bull. de la soc. franc. de dermatol. et de syphiligr. 1921, Nr. 6. — [33]) *Brandenburg*, Umfrage über Ikteruszunahme. Med. Klinik **17**, Nr. 19, 20, 25. 1921. — [34]) *v. Brakel*, Akute gelbe Leberatrophie nach Chloroformnarkose. Samml. klin. Vorträge. Neue Folge, Nr. 674. Innere Med. **218**, 1911 bis 1913. — [35]) *Braun*, Chirurgischer Eingriff bei akuter Leberatrophie. Klin. Wochenschrift **1**, Nr. 51, S. 2510. 1922. — [36]) *Braunschweig*, Akute gelbe Leberatrophie nach Syphilis. Med. Klinik **7**, Nr. 4, S. 137. 1911. — [37]) *Brodfeld*, Ein Fall von syphilitischem Ikterus. Med. Klinik **8**, Nr. 43. 1912. — [38]) *Brodier*, Note sur l'ictère de l'arsénobenzol. Ann. des maladies vénér. **15**, Nr. 8, S. 465. 1920. — [39]) *Brocq*, La question des ictères. Bull. méd. **35**, Nr. 12, S. 235. 1921. — [40]) *Bronson*, Cat. Jaundice Associated with Influenza in Children. Brit. journ. of childr. dis. **16**. 1919. — [41]) *Brugsch* u. *Schürer*, Epidemische Gelbsucht. Berl. klin. Wochenschr. **56**, Nr. 26, S. 601. 1919. — [42]) *Brulé*, Récherches sur l'ictère. Thèse Paris 1922. —

[43]) *Brütt*, Spontanheilung der subakuten Leberatrophie. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **36**, Heft 1. 1923. — [44]) *Buchbinder*, Beitrag zur Klinik des Icterus catarrhalis. Arch. f. Verdauungskrankh. **26**. — [45]) *Budd*, Krankheiten der Leber. Deutsch von Henoch. Berlin 1846. — [46]) *Burmann*, Epidemic Jaundice. Americ. journ. of med. assoc. **78**, Nr. 10, S. 753. 1922. — [47]) *Buschke*, Zur Kenntnis des Icterus syph. praec. Berl. klin. Wochenschr. **47**, Nr. 6, S. 238. 1910. — [48]) *Buschke* u. *Michael*, Salvarsanwirkungen. Berl. klin. Wochenschr. **51**, 1935. 1914. — [49]) *Buschke* u. *Langer*, Subakute Leberatrophie bei Syphilis. Dtsch. med. Wochenschrift **48**, Nr. 35, S. 1168. 1922. — [50]) *Chatellier* et *Bonneterre*, De l'ictère syph. Ann. de dermatol. et de syphiligr. VI. Série, Tome II, Nr. 4, S. 165. 1921. — [51]) *Chabrol* et *Khourg*, L'ictère des arsénobenzoles. Paris médical **9**, Nr. 50, S. 467. 1919. — [52]) *Chabrol* et *Dumont*, Ikterus katarrh Paris médical **10**, Nr. 2, S. 41. 1920. — [52a]) *Chamberlain*, Salvarsan-Jaundice Lancet **102**, Nr. 25, S. 733, 1921. — [53]) *Chauffard*, Syphilis und As-Ikterus. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, 151. 1923. — [54]) *Citron*, Früh- und Spätfolgen der Syphilis innerer Organe. Münch. med. Wochenschr. **65**, Nr. 27. 1918. — [55]) *Citron*, Die viscerale Frühsyphilis. Med. Klinik **15**, Nr. **4**, S. 86. 1919. — [56]) *Clément-Simon*, Notes sur 55 cas d'ictères. Bull. de la soc. franc. de dermatol. et syphiligr. 1920. — [57]) *Collier*, Übersichtsreferat. Zentralbl. f. Haut-u. Geschlechtskrankh. **6**, 140. 1923. — [58]) *Crawford*, Toxic Jaundice. Brit. med. journ. Nr. 2990, S. 450. 1918. — [59]) *Curschmann*, Hunger und Krankheit. Münch. med. Wochenschr. **70**, Nr. 47, S. 1413. 1923. — [60]) *Dale*, Experimental tests. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **6**, 945. 1923. — [61]) *Davidson*, Geographical Pathology. Edingburgh u. London 1892. — [62]) *Davis*, The effect of Cyanids . . . on the Liver Caused by Chloroform. Arch. of internat. Med. **28**. 1921. — [63]) *Davis* and *Whipple*, Liver Regeneration. Arch. of internat. med. **27**, Nr. 6, S. 679. 1921. — [64]) *Dawson*, *Hume* u. *Bedson*, Infectious Jaundice Brit. med. journ. Nr. 2959, S. 345. 1917. — [65]) *Delbanco*, Zum Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. **45**, Nr. 6, S. 150. 1919. — [66]) *Désaux*, L'Acétonurie. Bull. de la soc. franç. de derm. et de syphiligr. 1921, Nr. 7, S. 337. — [67]) *Stuart Mc. Donald*, Acute Yellow Atrophy in Syphilis. Brit. med. journ. Nr. 2, S. 2977. 1918. — [67a]) *Dresel* u. *Marchand*, Bakteriologische und klinische Beobachtung bei Ruhrinfektionen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. **76**, 336. — [68]) *Duhot*, Ict. syph. Münch. med. Wochenschr. **58**, Nr. 40, S. 2113. 1911. — [69]) *Ehrlich*, Salvarsantherapie. Münch. med. Wochenschr. **58**, Nr. 1, 5, 6. 1911. — [70]) *Ehrmann*, Über Lebererkrankungen. Münch. med. Wochenschr. **69**, Nr. 41, S. 145. 1922. — [71]) *Eicke* u. *Schwabe*, Über die Ausbreitung der syphilitischen Infektion auf dem Lymphwege. Münch. med. Wochenschr. **68**, Nr. 22, S. 671. 1921. — [72]) *Emery* u. *Morin*, Comment classer les accidents de la médication arsénical. Bull. de la soc. de méd. **35**, Nr. 26, S. 528. 1921. — [73]) *Emilie-Weil*, Le syndrôme de l'insuffisance hémocrasique du foie. Presse méd. **30**, Nr. 42, S. 553. 1922. — [74]) *Engel-Reimers*, Über die visceralen Erkrankungen in der Frühperiode der Syphilis. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. **15**, 477. 1892. — [75]) *Engel-Reimers*, Über akute gelbe Leberatrophie in der Frühperiode der Syphilis. Jahrb. d. Hamb. Staatskrankenanst. **1**, 325. 1889. — [76]) *Eppinger*, Die hepato-lienalen Erkrankungen 1920, S. 432. — [761]) *Eppinger*, Referat über Ikterus. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. inn. Med. 34. Kongr. 1922. — [77]) *Eppinger*, Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus. Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. III, Abt. VI, Kraus-Brugsch. 1923. — [78]) *Eschbach*, Contribution au rôle du novarsénobenzol dans les ictères. Bull. de la soc. franc. de dermatol. et syphiligr. **43**, 1120. 1919. — [79]) *Ewald*, Die Leberkrankheiten. Leipzig: Thieme 1913. — [80]) *Ewstatiew*, Bleibende Lebervergrößerungen nach Icterus cat. Zeitschr. f. Kinderheilk. **33**, Heft 3/4. 1922. — [81]) *Fabry*, Spätikterus nach Neosalvarsanbehandlung. Med. Klinik **14**, Nr. 11. 1918. — [82]) *Fabry* u. *Wolff*, Behandlung der Syphilis mit Silber-

salvarsan. Med. Klinik **18**, Nr. 4, S. 106. 1922. — [83]) *v. Falkenhausen*, Zur Pathogenese des Salvarsanikterus. Dtsch. med. Wochenschr. **48**, Nr. 35. 1922. — [84]) *de Favento*, Itterizia, sifilide ed arsenobenzoli. Giorn. ital. d. malatt. vener. e d. pelle **63**, Nr. 2, S. 202. 1922. — [84a]) *Felsenreich* und *Satka*, Über Cholangitis durch Lamblia in estinalis. Virch. Arch. **245**, S. 364, 1923. — [85]) *Fenwick, Sweet* u. *Lowe*, Two Fatal Cases of Icterus Gravis Following Injections of Novarsenobillon. Brit. med. journ. Nr. 2990. 1918. — [86]) *Fernbach*, Akute Gelbe, Malaria u. Salvarsan. Med. Klinik **18**, Nr. 10, S. 300. 1922. — [87]) *Fischer*, Akute Gelbe bei Syphilis. Berlin. klin. Wochenschr. **45**, Nr. 19, S. 905. 1908. — [88]) *Fischer*, Über Todesfälle nach Syphilis durch Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. **41**, Nr. 31, 32, 33. 1915. — [89]) *Flesch*, Beitrag zum Ict. inf. epid. im Kindesalter. Jahrb. f. Kinderheilk. **60**, 1909. — [90]) *Fortunato*, Salvarsanikterus. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, 365. 1923. — [91]) *Fränkel*, Über Knollenblätterschwammvergiftung. Münch. med. Wochenschr. **67**, Nr. 42, S. 1193. 1920. — [92]) *Fränkel*, Bemerkungen über akute gelbe Leberatrophie. Dtsch. med. Wochenschr. **46**, Nr. 9, S. 225. 1920. — [93]) *Friboes*, Ikterus und Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. **39**, Nr. 39, S. 1916. 1913. — [94]) *Friedmann*, Über Gelbsucht bei Syphilis während der Neosalvarsanbehandlung. Dermatol. Zeitschr. **36**, 317. 1918. — [95]) *Fröhlich*, Über Ikterusepidemien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **24**, 394. 1879. — [96]) *Fuß* u. *Weltmann*, Über Ikterus bei Lues. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**. 1922. — [97]) *Fuß*, Ikterus bei Lues II. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, 16. 1921. — [98]) *Garnier* u. *Reilly*, Étude anatomiques de l'ictère par atrophie jaune aigue du foie. Arch. de méd. exp. **28**. — [99]) *Gaston* u. *Pontoizeau*, Salvarsanikterus. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, 424. 1924. — [100]) *Le Gendre* u. *Garsaux*, Deux cas d'ictère. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1912. S. 758. — [101]) *Gennerich*, Über Silbersalvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. **44**, Nr. 45, S. 1243. 1918. — [102]) *Gennerich*, Die Bedeutung der positiven Schwankung. Münch. med. Wochenschr. **57**, Nr. 50, S. 1443. 1920. — [103]) *Gennerich*, Die Behandlung der Syphilis mit Salvarsanpräparaten. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **20**, 368. 1921. — [104]) *Géronne*, Zur Pathogenese einiger Formen des Ikterus. Klin. Wochenschrift **1**, 828. 1922. — [104a]) *Cemach*, The Recognition of latent Jaundice during the Treatment of Arsenobenzol + Compounds. Brit. med. Journ. Nr. 3319, S. 224, 1924. — [105]) *Giroux*, Les ictères de la syphilis. Bull. de la soc. de méd. **33**, Nr. 54, S. 739. 1919. — [106]) *Globig*, Über eine Epidemie infolge Badens im Sommer. Dtsch. militärärztl. Zeitschr. **20**, Heft 6 u. 7. 1891. — [107]) *Golay*, Ein Todesfall an Gelbsucht nach Arsenobenzol. Ann. des maladies vénér. **17**, Nr. 12, S. 881. 1922. — [108]) *Gollmer*, Über die Ätiologie des Ict. epid. Inaug.-Diss. Berlin 1877. — [109]) *Gottron*, Zwei Fälle von akuter Gelber. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **2**, 418. 1921. — [110]) *Gottstein*, Die Zunahme der Lebererkrankungen. Zentralbl. f. inn. Med. **42**, Nr. 41. 1921. — [111]) *Grimm, Heffter* u. *Joachimoglu*, Gewerbliche Vergiftungen in Flugzeugfabriken. Vierteljahrsschr. f. ger. Med. u. öff. San.-Wesen III. Folge, **48** Suppl. 1914. — [112]) *Gruber*, Zur Frage der toxischen Leberdystrophie. Münch. med. Wochenschr. **69**, Nr. 33, S. 1207. 1922. — [113]) *Gruber*, Die pathologische Anatomie der Lebersyphilis. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **143**, Heft 112. 1923. — [114]) *Gutmann*, Erfahrungen über Ikterus bei Syphilitikern. Dermatol. Zeitschr. **37**. 1922. — [115]) *Gutmann*, Über sog. fixe Exantheme . . . Dermatol. Zeitschr. **35**, 135. 1922. — [116]) *Gutstein*, Akute gelbe Leberatrophie nach Filmaronöl. Zeitschr. f. klin. Med. **92**. 1921. — [117]) *Haguenau* u. *Kudelski*, Des ictères. Gaz. des hôp. civ. et milit. Nr. 16, S. 245. 1920. — [118]) *Halbey*, Zur Klinik der akuten Gelben. Med. Klinik **11**, Nr. 21, S. 593. 1915. — [118a]) *Hauser*, Zur Frage der akuten bzw. subakuten Leberatrophie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **233**, 150. 1921. — [119]) *Harley*, Jaundice, its Pathology and Treatment. London 1863; zit. nach Leyden. — [120]) *Harrison*, Treatment of Syphilis. Brit. med. journ. Nr. 3209.

1922. — [121])*Hart*, Zur pathologischen Anatomie der Weil schen Krankheit. Berlin. klin. Wochenschr. **54**, Nr. 12. 1917. — [122]) *Hart*, Über die Beziehungen des Ict. infect. zur akuten Leberatrophie und Lebercirrhose. Münch. med. Wochenschr. **64**, Nr. 50, S. 1598. 1917. — [123]) *Hart*, Über sog. akute und subakute Leberatrophie. Med. Klinik **17**, Nr. 18, S. 523. 1921. — [124]) *Hatigem*, Untersuchungen über die Ätiologie der epidemischen Gelbsucht. Wien. klin. Wochenschr. **31**, Nr. 22. 1918. — [125]) *Hauser*, Zur Histologie der Leberatrophie. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1921. — [126]) *Hayashi* u. *Kibata*, Spirochetal Organisms in acute Yellow-Atrophie of the Liver. Journ. of infect. dis. **30**, Nr. 1, S. 64. 1922. — [127]) *Hecht*, Zehn Jahre Abortivbehandlung der Syphilis. Dermatol. Wochenschr. **72**, Nr. 5, S. 97. 1921. — [128]) *Heffter*, Über Salvarsan und die Maximaldosis. Med. Klinik **18**, Nr. 7, S. 199. 1922. — [129]) *Heffter*, Salvarsanfragen. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 6, S. 296. 1922. — [130]) *Heffter*, Salvarsanfragen. Dtsch. med. Wochenschr. **46**, 299. 1920. — [131]) *Heinrichsdorff*, Zur Frage der Leberveränderungen nach Salvarsan. Zeitschr. f. klin. Med. **76**, 138. 1922. — [132]) *Heinrichsdorff*, Ein weiterer Beitrag zur Leberschädigung durch Salvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. **50**, Nr. 49, S. 2283. 1913. — [133]) *Heinrichsdorff*, Leber, Lues, Salvarsan. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **240**, 441. 1923. — [134]) *Heinrichsdorff*, Zur Histogenese des Ikterus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **248**, 48. 1924. — [135]) *Heller*, Ist Hg ein symptomatisches Heilmittel? Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 11. 1922. — [136]) *Hennig*, Über epidemischen Ikterus. Samml. klin. Vortr. 1890, Nr. 8 (innere Nr. 4). Neue Folge. — [137]) *Herrmann*, Epidemie Jaundice in New York. Americ. journ. med. assoc. **78**, 229. 1922. — [138]) *Herxheimer*, Zur Pathologie der Weil schen Krankheit. Berlin. klin. Wochenschr. **53**, Nr. 19. 1916. — [139]) *Herxheimer*, Über akute gelbe Leberatrophie, Syphilis und Salvarsan. Berlin. klin. Wochenschr. **57**, Nr. 16, S. 369. 1920. — [140]) *Herxheimer* u. *Gerlach*, Über Leberatrophie und ihr Verhältnis zu Syphilis und Salvarsan. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **68**, 95. 1922. — [141]) *Herxheimer*, Über Leberatrophie und ihr Verhältnis zu Syphilis und Salvarsan. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 29, S. 1441. 1922. — [142]) *Hess*, Über die Stellung der Leber im Kreislauf. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 49, S. 2409. 1922.— [143]) *Heyn*, Subakute Leberatrophie. Dermatol. Zeitschr. **35**, 71. 1922. — [144]) *Heyn*, Zur Frage der Salvarsandermatitis. Dtsch. med. Wochenschr. **48**, Nr. 23, S. 767. 1922. — [145]) *Hirsch*, Handbuch der historisch-geographischen Pathologie I. Aufl. Erlangen 1860. — [146]) *Hirsch*, Ebenda II. Aufl. — [147]) *Hirsch*, Zwei Todesfälle nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. **59**, Nr. 30, S. 1666. 1912. — [148]) *Hiscock*, Outbreak of epid. Jaundice. Americ. journ. of med. assoc. **78**, Nr. 7. 1922. — [149]) *Hoefert*, Über bakt. Befunde im Duodenalsaft. Zeitschr. f. klin. Med. **92**. 1921. — [150]) *Hösch*, Über Zunahme der kat. Gelbsucht. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 18, S. 1935. 1922. — [151]) *Hösch*, Über Zunahme der kat. Gelbsucht. Münch. med. Wochenschr. **69**, Nr. 30, S. 1135. 1922. — [152]) *Hoffmann*, Über häufiges Vorkommen von Ikterus bei Syphilitikern. Dermatol. Zeitschr. **35**, Heft 6, S. 362. 1922. — [153]) *Hofmann*, Ikterus mit letalem Ausgange nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. **58**, Nr. 33, S. 1173. 1911. — [154]) *Hofmann*, Ikterus nach Salvarsan. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **1**, 106. 1921. — [155]) *Holland*, Ikterus während und nach der Salvarsanbehandlung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**, Heft 2. 1922. — [156]) *Hoppe-Seyler*, Über die Zusammensetzung der Leber. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chem. **116**. 1921. — [157]) *Hübener*, Weilsche Krankheit. Dtsch. med. Wochenschr. **43**, Nr. 41, S. 1289. 1917. — [158]) *Huber* u. *Kausch*, Subakute Leberatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. **57**, Nr. 4, S. 381. 1920. — [159]) *Hubert*, Über die klinische Kunde der latenten Syphilis. Münch. med. Wochenschr. **66**, 13. 1919. — [160]) *Huzella*, Über die chronische graue Leberatrophie. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**. 1922. — [161]) *Ickert*, Die Beziehungen des Ict. epidem. zum Ict. cat. und zur Weilschen Krankheit.

Beitr. z. Klin. d. Infektionskrankh. u. z. Immunitätsforsch. **5**, 175. 1917. — [162]) *v. Jacksch*, Alimentäre Glykosurie bei Phosphorvergiftung. Prager med. Wochenschr. 1895. — [163]) *Jadassohn*, Ikterus. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 2, S. 103. 1922. — [164]) *Jadassohn*, Die heilende und schädigende Wirkung des Salvarsans. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 2, S. 103. 1922. — [165]) *Jakobsohn*, Über Spätikterus nach Salvarsan. Fortschr. d. Med. **40**. 1922. — [166]) *Jakoby*, Hepatolyse bei Lues. Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 19, S. 840. 1924. — [167]) *Jamin*, Cures de Blanchiment antisyphilitique en Tunésie. Ann. des maladies vénér. **15**, Nr. 9, S. 515. 1920. — [168]) *Jeanselme* et *Blamentier*, Ictère préroséolique. Bull. de la soc. de méd. **36**, Nr. 17, S. 317. 1922. — [169]) *Jobbeling* and *Eggstein*, The Wild Rats of the Southern States as Carriers of Spirochaeta Icterohaemorrhagiae. Americ. journ. of med. assoc. **69**, Nr. 21, S. 1787. 1917. — [170]) *Jungfer*, Tetrachloräthanvergiftung in Flugzeugfabriken. Zentralbl. f. Gewerbehyg. **2**, 222. 1914. — [171]) *Kahn*, Ubg-Reaktion als Signal bei Salvarsanschädigung. Münch. med. Wochenschr. **70**, Nr. 14. 1923. — [172]) *Kahn* and *Barsky*, Akute Yellow-Atrophy. Arch. of internat. Med. **28**, Nr. 2, S. 142. 1921. — [173]) *Kanner*, Über die Rolle der Sternzellen beim Ikterus. Klin. Wochenschr. **3**, Nr. 3, S. 108. 1924. — [174]) *Kantschewa*, Lebernekrosen durch spirochätenähnliche Bakterien. Zeitschr. f. Kinderheilk. **34**, 169. 1923. — [175]) *Kausch* Geheilter Fall von akuter gelber Leberatrophie. Münch. med. Wochenschr. **66**, Nr. 49, S. 1430. 1919. — [176]) *Kerl*, Über das Mißlingen der Abortivkur. Münch. med. Wochenschr. **68**, Nr. 2, S. 48. 1921. — [177]) *Kirch* u. *Freundlich*, Zur Frage der Leberschädigung. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**. 1921. — [178]) *Kirchner*, Salvarsanfragen. Münch. med. Wochenschr. **65**, 227. 1918. — [179]) *Kisskalt*, Das Wandern der Seuchen. Dtsch. med. Wochenschr. **49**, Nr. 18, S. 569. 1923. — [180]) *Kissel*, Über infektiösen Ikterus bei Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. **48**, 234. 1898. — [181]) *Klausner*, Über Ikterus nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. **58**, Nr. 11, S. 571. 1911. — [182]) *Klingelhöffer*, Beitrag zum Ict. epidem. Berlin. klin. Wochenschr. **13**, Nr. 6, S. 76. 1876. — [183]) Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 34, S. 1720. 1922. — [184]) *Klöppel*, Lues und Salvarsan in ihrem ätiologischen Zusammenhang mit dem Ikterus. Dermatol. Zeitschr. **37**, 13. 1922. — [185]) *Klöppel*, Über luetische Bilirubinämie. Dermatol. Wochenschr. **75**, Nr. 43, S. 1065. 1922. — [186]) *Koelsch*, Gewerbliche Vergiftung in der Flugzeugindustrie. Münch. med. Wochenschr. **62**, Nr. 46, S. 1567. 1915. — [187]) *Köhnhorn*, Über Gelbsuchtepidemien. Berlin. klin. Wochenschr. **14**, Nr. 7, S. 89. 1877. — [188]) *Kohts*, Über Ikterus bei P-Vergiftung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **5**, 68. 1869. — [189]) *Kolle*, Experimentelle Studien über Salvarsan. Dtsch. med. Wochenschr. **44**, Nr. 44, 1918. — [190]) *Kopp*, Erfahrungen mit Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. **53**, Nr. 5, S. 233. 1911. — [191]) *Kraus*, Über Ikterus als „führendes" Symptom. Berlin. klin. Wochenschr. **5**, Nr. 2, S. 24. 1921. — [192]) Kongreßbericht. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**. 1921. — [193]) *Kovaes*, Über akute Leberatrophie. Wien. med. Wochenschr. **2**, Nr. 14, S. 397. 1923. — [194]) *Krull*, Zur Behandlung des Ict. cat. Berlin. klin. Wochenschr. **14**, Nr. 12, S. 159. 1877. — [195]) *Kuznitzky* u. *Fuchs*, Über Nebenwirkung verschiedener S.-Präparate. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **138**. 1921. — [196]) *Langer*, Über gehäuftes Auftreten von Ict. cat. bei Kindern. Prager med. Wochenschr. 1905. — [197]) *Laurent*, Les Ictères des Syphilitiques traités par le Novarsénobenzol. Journ. de méd. de Lyon **2**, Nr. 46, S. 1367. 1921. — [198]) *Lebert*, Über Icterus typhosus. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **7**, 341. 1854. — [199]) *Leconte*, Un cas d'ictère. Gaz. de hôp. civ. et milit. **94**, Nr. 47, S. 744. 1921. — [200]) *Leonard*, Dermatite grave par le novarsénol Billon. Ann. des maladies vénér. **15**, Nr. 5, S. 334. 1920. — [201]) *Lepehne*, Akute und subakute Leberatrophie. Dtsch. med. Wochenschr. **47**, Nr. 28, S. 800. 1921. — [202]) *Lepehne*, Pathogenese des Ikterus. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **20**, 221. 1921. — [203]) *Lewin*, Über katarrha-

lischen Ikterus. Dtsch. med. Wochenschr. **46**, 479. 1920. — [204]) *Leyden*, Beitrag zur Pathogenese des Ikterus. Berlin 1866. — [205]) *Lindstedt*, Beitrag zur Kenntnis des Ict. cat. Ark. för inre Med. **51**, Heft 6, S. 583. 1919. — [206]) *Lindstedt*, Zur Frage des Salvarsanikterus. Svenska läkaresällskäpetshandl. **47**, Heft 2. 1921. — [207]) *Lindstedt*, Zur Kenntnis des Ict. cat. Münch. med. Wochenschr. **70**, Nr. 6, S. 170. 1923. — [208]) *Lindstedt*, Salvarsanikterus und sein Verhältnis zum katarrhalischen und syphilitischen Ikterus. Nordisk. Mod. Arkiv **49**, S. 209. 1923. — 208[a]) *Linser*, Salversanikterus. Verhandl. d. dtsch. Ges. f. innere Med. **34**. Kongr. 1922. — [209]) *Lippmann*, Zur Pathologie des Ict. catarrh. Med. Klinik **18**, Nr. 37, S. 1776. 1923. — [209a]) *Liston*, Jaundice in the Tropics. Indian medical Gazette **57**. 1922. — [209b]) *Loeb*, Salvarsantod und Grippe. Arch. f. Derm. u. Syphilis **138**, 252, 1922. — [210]) *Longcope*, Jaundice following the Administration of Arsphenamin. Med.-Chir. of North-Amer. New York Number **4**, Nr. 5, S. 1293. 1921. — [211]) *Löwenberg*, Über die Bedeutung der Typhus-Coliinfektion für die Entstehung des Ikterus. Arch. f. Verdauungskrankh. **29**, 94. 1922. — [212]) *Lubarsch*, Path. der *Weil*schen Krankheit. Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **19**, I. Abt., S. 560. 1919. — [213]) *Lubarsch*, Zur Entstehung der Gelbsucht. Berlin. klin. Wochenschr. **58**, Nr. 28, S. 57. 1921. — [214]) *Lube*, Ein Todesfall durch akute S.-Vergiftung. Dtsch. med. Wochenschr. **40**, Nr. 19. 1914.— [215]) *Lube*, Ein Todesfall durch akute S.-Vergiftung. Ebenda **41**, Nr. 49. 1915. — [216]) *Lürmann*, Eine Ikterusepidemie. Berlin. klin. Wochenschr. **22**, Nr. 2, S. 20. 1885. — [217]) *Lynch*, Toxic Jaundice following intensive Antisyphilitic Treatment. Americ. journ. of med. assoc. **3**, 168. 1919. — [218]) *Lyon*, Treatment of catarrhal Jaundice. Americ. journ. of med. assoc. **159**, Nr. 4, S. 503. 1920. — [219]) *Lyon*, Subakute Leberatrophie. Med. Klinik **17**, Nr. 7, S. 94. 1921. — [220]) *Maclean*, Exper. Works on Jaundice. Brit. med. journ. Nr. 3179, S. 944. 1921. — [221]) *Marchiafava*, Gelenkrheumatismus und akute Gelbe und Endokarditis. Münch. med. Wochenschr. **51**, Nr. 12, S. 535. 1904. — [222]) *Markert*, Einzeitige Behandlung der Syphilis mit Neo-Salvarsanovasurol. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**. 1922. — [223]) *Matthes*, Über Ict. epidem. Inaug.-Diss. Berlin 1880. — [223a]) *May*, Spätikterus nach Wismut. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskr. **12**, 420, 1924. — [224]) *Mayer*, Syphilis als ätiologischer Faktor der akuten Leberatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. **57**, Nr. 31. 1921. — [225]) *Mayr* u. *Thieme*, Zur Frage der Schädigungen bei kombinierten Hg-Salvarsankuren. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **131**. 1921. — [226]) *Meier*, Über akute gelbe Leberatrophie. Zeitschr. f. klin. Med. **92**, 407. 1921. — [227]) *Meyer*, Über das Verhalten des Nitrobenzols im Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie **46**, 497. 1905. — [228]) *Meyrowski*, Die Ergebnisse der Kölner Salvarsanstatistik. Dtsch. med. Wochenschr. **46**, Nr. 11, S. 229. 1920. — [229]) *Meyrowski*, Die Ergebnisse der Kölner Salvarsanstatistik. Münch. med. Wochenschr. **67**, Nr. 17, S. 447. 1920. — [230]) *Meyrowski* u. *Leven*, Zur Frage der Abortivbehandlung. Dermatol. Wochenschr. **72**, Nr. 4, S. 86. 1921. — [231]) *Michael*, Der Ict. syph. praec. Arch. f. Dermatol. u. Sypnilis **120**, Heft 3. — [232]) *Michael*, Zur Klinik der akuten gelben Leberatrophie. Med. Klinik **11**, Nr. 29, S. 809. 1915. — [233]) *Michael*, Ein Fall von gelber akuter Leberatrophie. Dermatol. Zeitschr. **24**, 410. 1917. — [233a]) *Michael*, Über Yatren. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 22, S. 1498. 1922. — [234]) *Milian*, Ikterus nach Salvarsan. Münch. med. Wochenschr. **61**, Nr. 37, S. 1948. 1914. — [235]) *Milian*, Trois cas d'ictère au cours du traitement à'arsénobenzol. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **43**, 821. 1919. — [236]) *Milian*, L'ictère syph. prim. Ann. des maladies vénér. **15**, Nr. 11, S. 683. 1920. — [237]) *Milian*, L'ictère, qui survient. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris 1920, S. 226. — [238]) *Milian*, A propos des ictères paraarsénicaux. Paris méd. **11**, Nr. 2. 1921. — [239]) *Milian*, Zufälle bei der S.-Behandlung. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, 74. 1923. — [240]) *Milian* u. *Perin*, Ictère syph.

tert. Bull. de la soc. franc. de dermatol. et de syphiligr. 1921, S. 390. — [241]) *Minkowski*, Die nosologische Stellung der akuten gelben Leberatrophie. Med. Klinik **17**, Nr. 17, S. 491. 1921. — [242]) *Minot* and *Smith*, The Blood in Tetrachlorethane Poisoning. Arch. of internat. med. **28**, Nr. 6. 1921. — [243]) *Moore* u. *Keidel*, Dermatitis. Ebenda **27**, Nr. 6. 1921. — [243a]) *Mühling*, Schädigung der Leber nach Salvarsan, Dtsch. Med. Wochenschr. **50**, Nr. 32, S. 1081. 1924. — [244]) *Müller, Inez*, Zur Statistik der Lebererkrankung. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 17, S. 835. 1922. — [245]) *Nicaud*, Ictères consecutifs. Presse méd. Nr. 33, S. 332. 1920. — [246]) *Nikolaysen*, Beobachtungen über epidemischen Ikterus. Dtsch. med. Wochenschr. **30**, Nr. 24, S. 878. 1904. — [247]) *Nogue*, Leberinsuffizienz und Salvarsan. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **9**, 355. 1923. — [248]) *Oddo*, De l'origine toxique des ictères. Marseille-méd. **59**, Nr. 14. 1922. — [249]) *Oltramare*, 200 cas d'icètre. Schweiz. med. Wochenschr. Nr. 5. 1921. — [250]) *Peiser*, Über Milzschwellung im Frühstadium der Syphilis. Med. Klinik **18**, Nr. 29, S. 925. 1922. — [251]) *v. Pezold*, Ein Jahr Linserverfahren. Münch. med. Wochenschr. **69**, Nr. 4, S. 151. 1922. — [252]) *Pick*, Zur Pathologie des infektiösen Ikterus. Berlin. klin. Wochenschr. **54**, Nr. 19, S. 451. 1917. — [253]) *Pickard*, Ikterus und Lebererkrankung. Med. Klinik **18**, Nr. 44, S. 1413. 1922. — [254]) *Plehn*, Ikterusbereitschaft. Ebenda Nr. 12, S. 389. — [255]) *Policard* et *Pinard*, A propos de la question des ictères. Paris méd. **11**, Nr. 2. 1921. — [256]) *Pollitzer*, Intensive Antisyphilis. Treatment. Journ. of the Americ. med. assoc. **73**. 1919. — [257]) *Posselt*, Ikterus, Ergebn. d. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **17**, II. Abt., S. 808. 1915. — [257a]) *Posselt*, Gallenwege- und Lebererkrankungen auf typhöser und paratyphöser Basis. Wien. med. Wochenschr. **74**, Nr. 49, S. 2062. 1924. — [258]) *Prinzing*, Die Methoden der medizinischen Statistik. Handb. d. biol. Arbeitsmeth. Abt. V, Teil 2, Heft 6. — [259]) *Pulvermacher*, Zur Frage des Spätikterus nach Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. **24**, 577. 1917. — [260]) *Pulvermacher*, Zur Frage des Spätikterus nach Salvarsan. Ebenda **27**, 191. 1919. — [261]) *Ravaut*, Ictères, survenus deux mois après un traitement arsénico-mercuriel. Bull. de la soc. franc. de dermatol. et syphiligr. Nr. 2. 1921. — [262]) *Ravaut*, Les accidents, produits par les Novarsénobenzènes. Ann. de dermatol. et de syphiligr. VI. Série, **2**, Nr. 12. 1921. — [263]) *Raw*, Akute Yellow atrophie in Syphilis. Brit. med. journ. Nr. 2990. 1918. — [264]) *Rehder*, u. *Beckmann*, Spätikterus. Zeitschr. f. klin. Med. **84**, 234. 1917. — [265]) *Reiter*, Die *Weil*sche Krankheit. Ebenda **88**, 459. 1919. — [266]) *Richter*, Syphilis und akute gelbe Leberatrophie. Charité-Ann. **23**, 365. 1897. — [267]) *Rieß*, Alimentäre Galaktosurie bei Leberkrankheiten. Med. Klinik **6**, Nr. 48, S. 1916. 1910. — [268]) *Rieß*, Phosphorvergiftung und Leberatrophie. Berlin. klin. Wochenschr. **42**, Nr. 44a, S. 54. 1905. — [269]) *Rieß*, Bemerkungen zur pathologischen Anatomie der akuten gelben Leberatrophie. Ebenda **57**, Nr. 23, S. 537. 1920. — [270]) *Riquier*, Sulla frequentà positività della prova de Fischer nella urine di sogetti trattati con dosi terapeutiche di arsenobenzoli. Boll. de soc. med. di Pavia Jg. **35**, Heft 5, S. 23. 1922. — [271]) *Risak*, Beitrag zur Kenntnis der akuten gelben Leberatrophie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**. 1923. — [272]) *Rolleston*, Discussion on Degenerative Diseases of the Liver. Brit. med. journ. Nr. 3231. 1922. — [273]) Die Salvarsanfrage, Veröff. a. d. Geb. d. Med. Verw. **16**, H. 7. — [274]) Salvarsanfragen. Med. Klinik **18**, Nr. 8, 9, 10, 12, S. 257. 1922. — [275]) *Samberger*, Zur Pathologie und der syphilitische Ikterus. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **67**, 89. — [275a]) Sanitätsberichte der Kgl. Bayerischen Armee 1874—1912. — [275b]) Sanitätsberichte der Kgl. Preußischen Armee 1874—1912. — [275c]) Sanitätsberichte der Kaiserl. Marine 1874—1914. — [276]) *Saxl*, Zwei eigenartige Fälle von Lebererkrankung. Wien. med. Wochenschr. **72**, Nr. 12, S. 531. 1922. — [277]) *Schiff* u. *Eliasberg*, Icterus simplex. Monatsschr. f. Kinderheilk. **25**, Heft 1—6, S. 562. 1923. — [278]) *Schittenhelm* u. *Schlecht*, Ikterusepidemie. Börners

Med.-Kalender 1919, 1. Beiheft. — [279]) *Schmidt, M. B.*, Pathologisch-anatomische Veränderungen nach Pilzvergiftung. Zeitschr. f. angew. Anat. u. Konstitutionsl. **3**, 146. 1918. — [280]) *Schmidt*, Die Salvarsantodesfälle und ihre Ursachen. Münch. med. Wochenschr. **61**, Nr. 24. 1914. — [281]) *Schmorl*, Akute gelbe Leberatrophie. Münch. med. Wochenschr. **69**, Nr. 24, S. 908. 1922. — [282]) *Schneekloth*, Über Ict. infekt. epidem. Inaug.-Diss. Kiel 1900. — [283]) *Schneider*, Disseminierte Lebernekrosen bei Kindern. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **219**, 1915. — [284]) *Schnitzler*, Über Leberveränderungen nach Mischnarkosen. Ebenda **240**. 1923. — [285]) *Schob*, Hirnveränderungen bei akuter gelber Leberatrophie. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 48, S. 2401. 1922. — [286]) *Scholtz*, Die S.-Behandlung der Syphilis. Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. **8**, 259. 1911. — [287]) *Schrumpf*, Die Häufigkeit der Syphilis in der inneren Medizin. Dtsch. med. Wochenschr. **46**, Nr. 28, S. 766. 1918. — [288]) *Schubert* u. *Geipel*, Über akute gelbe Leberatrophie. Münch. med. Wochenschr. **68**, Nr. 45, S. 1468. 1921. — [289]) *Schüffner*, Über infektiösen Ikterus. Nederlandsch-Indie tijdschr. v. geneesk. **58**, 1918. — [290]) *Schultze*, Klinischer Beitrag zur Pilzvergiftung. Münch. med. Wochenschr. **64**, Nr. 25, S. 807. 1917. — [291]) *Schwarzwald*, Zur Frage der Gelbsucht an der Front. Wien. klin. Wochenschr. **29**, Nr. 50. 1916. — [292]) *Scott*, Ictère syph. et arsénical. Americ. journ. of syphilis Okt. 1919. — [293]) *Scott* et *Pearson*, Ictère syph. et arsénical. Ebenda, zit. Ann. des maladies vénér. **15**, Nr. 2. 1920. — [294]) *Seggel*, Die Krankenbewegung im Kriege 1870/71. Dtsch. milit.-ärztl. Zeitschr. **1**. 1872. — [295]) *Senator*, Über Ikterus und akute Leberatrophie bei Syphilis. 12. Kongr. f. inn. Med. 1893. — [296]) *Senator*, Über Ikterus und akute Leberatrophie bei Syphilis. Charité-Ann. **18**, 322. 1893. — [297]) *de Serra*, Schwerer Ikterus bei Lues cerebri. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **8**, 4. 1923. — [298]) *Seyfarth*, Leberatrophien. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **31**, 255. 1921. — [299]) *Seyfarth*, Leberatrophien. Dtsch. med. Wochenschr. **47**, Nr. 41, S. 1228. 1921. — [300]) *Shephard*, A fatal case of Delayed Neo-S. Poisoning. Lancet **200**, 1273. 1921. — [301]) *Sicard*, *Haguenau* et *Kudelski*, L'ictère tardif. Bull. et mém. de la soc. méd. des hôp. de Paris **43**, 880. 1919. — [302]) *Siegmund*, Über die toxische Leberatrophie. Münch. med. Wochenschr. **68**, Nr. 52, S. 1684. 1921. — [303]) *Sieverking*, Die Zunahme der Geschlechtskrankheiten. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 40, S. 2005. 1922. — [304]) *Sikl*, Untersuchungen am pathologisch-anatomischen Material von Bacillenruhr. Zeitschr. f. Infektionskrankh., parasitäre Krankh. u. Hyg. d. Haustiere **90**, 354. — [305]) *Silberg eit* Über das Auftreten von akuter gelber Leberatrophie bei Syphilis. Zeitschr f. klin. Med. **88**, 333. 1919. — [306]) *Simon*, Erythem und Ikterus nach Salvarsan. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **9**, 354. 1923. — [307]) *Slawik*, Die Nebenwirkungen des Salvarsans. Monatsschr. f. Kinderheilk. **25**, 593. 1923. — [308]) *Slosse*, Une nouvelle intoxication professionelle. Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **84**, Nr. 16, S. 835. 1921. — [309]) *Spengler*, Ikteruszunahme. Inaug.-Diss. Berlin 1921. — [310]) *Spiethoff*, Beitrag zu den Fehlerquellen der S.-Behandlung. Berlin. klin. Wochenschrift **58**, Nr. 1. 1921. — [311]) *v. Starck*, Phosphorvergiftung. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **35**, 481. 1884. — [312]) *v. Starck*, Akute gelbe Leberatrophie bei einem $2^1/_2$jährigen Kinde. Jahrb. f. Kinderheilk. **47**, 215. 1898. — [313]) *Staub*, Zuckerstoffwechsel des Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. **19**, 44. 1921. — [314]) *Stein*, Ein Fall von schwerer Hg.-Intoxikation. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **88**, 341. 1907. — [315]) *Stern*, Die Ausscheidung des Salvarsans. Dtsch. med. Wochenschr. **42**, Nr. 14, S. 416. 1916. — [316]) *Stokes*, *Ruedemann* and *Lemon*, Epidemic infectious Jaundice and its Relation to the Therapie of Syphilis. Arch. of internat. med. **26**, Heft 5, S. 520. 1920. — [317]) *Strathey*, *Smith* and *Hannah*, Delayed Arsenical Poisoning. Lancet **1**, 802. 1920. — [318]) *Strauß*, Leberatrophie und Lebercirrhose. Dtsch. med. Wochenschr. **46**, Nr. 18. 1920. — [319]) *Strauß*, Leberatrophie mit Ascites. Berlin.

klin. Wochenschr. **57**, Nr. 25, S. 583. 1920. — [320]) *Strisower*, Beitrag zur Frage des Ikterus. Wien. Arch. f. inn. Med. **3**, Heft 1/2. 1921. — [321]) *Strümpell*, Über Ikterus. Dtsch. med. Wochenschr. **47**, Nr. 41, S. 1219. 1921. — [322]) *Stuart* u. *Maynard*, Hypersensitiviness to Arsphenamin Following Exfoliative Dermatitis. Arch. of internat. med. **26**, Heft 5, S. 511. 1920. — [323]) *Stühmer*, Die Salvarsanexantheme. Dermatol. Zeitschr. **34**, II, S. 304. 1921. — [324]) *Stühmer*, Die Abgrenzung der I. von der II. Krankheitsperiode der Syphilis auf Grund experimenteller Trypanosomenstudien. Dtsch. med. Wochenschr. **47**, Nr. 7, S. 177. 1921. — [325]) *Stümpke* u. *Brückmann*, Zur Toxinwirkung des Salvarsans. Berlin. klin. Wochenschr. **49**, Nr. 7, S. 303. 1921. — [326]) *Stümpke*, Zur Ätiologie der akuten gelben Leberatrophie. Med. Klinik **15**, Nr. 38, S. 94. 1919. — [327]) *Stümpke*, Zur Frage des Salvarsanikterus. Med. Klinik **18**, Nr. 10, S. 295. 1922. — [328]) *Symmers*, Epidemic acute Hemorrhagic Jaundice of Toxic Origin. Journ. of the Americ. med. assoc. **74**, Nr. 17, S. 1153. 1920. — [329]) *Szemző*, Ein mit Röntgenstrahlen behandelter Fall von Ikterus. Dtsch. med. Wochenschr. **48**, Nr. 41, S. 1379. 1922. — [330]) *Tachau*, Leberfunktionsuntersuchungen. Dermatol. Zeitschr. **32**, I, S. 305. 1921. — [331]) *Tachau*, Zur Kritik des Salvarsanikterus. Dtsch. med. Wochenschr. **47**, Nr. 24, S. 677. 1921. — [332]) *Teleky* u. *Weiner*, Über Benzolvergiftung. Klin. Wochenschrift **3**, Nr. 6, S. 226. 1924. — [333]) *Timpe*, Ist Spätikterus Salvarsanschädigung oder syphilitische Lebererkrankung? Inaug.-Diss. Berlin 1921. — [334]) *Todd*, Postsalvarsan Jaundice. Lancet **200**, Nr. 13, S. 632. 1921. — [335]) *Tooth* and *Pringle*, Jaundice among the Brit. Troops in Northern Italy. Lancet **197**, II, S. 144. 1919. — [336]) *Treupel*, Untersuchungen über das Verweilen des As in der Blutbahn. Dermatol. Zeitschr. **22**, 83. 1915. — [337]) *Treupel*, Wirkt gleichzeitige Anwendung von Hg und S. kumulierend? Dtsch. med. Wochenschr. **42**, Nr. 29. 1916. — [338]) *Treupel*, Über Knollenblätterschwammvergiftung. Dtsch. med. Wochenschr. **46**, Nr. 19, S. 509. 1920. — [339]) Trinitrotoluene Poisoning. Brit. med. journ. Nr. 2920, S. 842 v. 15. XII. 1916. — [340]) Trinitrotoluene Poisoning. Ebenda Nr. 2990, S. 454. 1918. — [341]) *Trommer* u. *Delbanco*, Über Neurorezidive nach Syphilis. Münch. med. Wochenschrift **58**, Nr. 35, S. 1863. 1911. — [342]) *Ullmann*, Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **114**, 511. 1913. — [343]) *Ullmann*, Die intravenöse Zufuhr von Arsenikalien. Dermatol. Wochenschr. **76**, Nr. 2, S. 29. 1922. — [344]) *Umber*, Akute gelbe Leberatrophie durch Salvarsan geheilt. Münch. med. Wochenschr. **58**, Nr. 47, S. 2499. 1911. — [345]) *Umber*, Leberatrophie. Berlin. Klin. Wochenschr. **57**, Nr. 6, S. 125. 1920. — [346]) *Umber*, Leberatrophie. Dtsch. med. Wochenschr. **45**, Nr. 20. 1919. — [347]) *Umber*, Leberatrophie. Ebenda **46**, Nr. 17, S. 451. 1920. — [348]) *Umber*, Leberatrophie. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 32, S. 1585. 1922. — [349]) *Umber*, Leberatrophie. Med. Klinik **18**, Nr. 12, S. 389. 1922. — [350]) *Underhill*, *Frank* u. *Davis*, Ausscheidung von As. Arch. of der matol. a. syphilis **5**, 46. 1922. — [351]) *Veszprémi* u. *Kanitz*, Akute gelbe Leberatrophie bei Lues II. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **88**, 1907. — [352]) *Virchow*, Über das Vorkommen . . . insbesondere des Ict. cat. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **32**, 117. 1865. — [353]) *Vogt*, Salvarsanikterus. Dtsch. med. Wochenschr. **39**, Nr. 11, S. 535. 1913. — [354]) *Wadsworth*, Infectious Jaundice in New York State. Journ. of the Americ. med. assoc. **78**, 1120 v. 15. IV. 1922. — [355]) *Weber*, A fatal case of acute Hepatic Atrophy. Internat. clin. **4**, 30. 1920. — [356]) *Weber*, Pseudoicteric Xanthosis. Brit. journ. of dermatol. a. syph. **33**, Nr. 3. 1921. — [357]) *Weber*, Neue Erfahrungen mit Neosilbersalvarsan. Dermatol. Wochenschrift **74**, Nr. 22, S. 523. 1922. — [358]) *Wechselmann*, Pathogenese der Salvarsantodesfälle. Urban & Schwarzenberg 1913. — [359]) *Wechselmann* u. *Wreschner*, Zur Frage der Provokation von Ikterus. Med. Klinik **18**, Nr. 34, S. 1080. 1922. — [360]) *Wechselmann*, *Lockmann* u. *Ulrich*, Über den As-Gehalt von Blut und Harn

nach intravenöser Einspritzung versch. Salvarsanpräparate. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **142**, Heft 2. 1923. — [361]) *Wechselmann* u. *Hohorst*, Über den Einfluß der Salvarsanbehandlung auf den Bilirubingehalt des Blutserums. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **136**, Heft 2, S. 285. 1921. — [362]) *Weigelt*, Akute gelbe Leberatrophie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **130**, Heft 5—6, S. 342. 1919. — [363]) *Weigelt*, Zur Klinik der akuten gelben Leberatrophie. Ebenda **135**, 358. 1921. — [364]) *Weigelt*, Blutveränderungen bei Ikterus. Dtsch. med. Wochenschr. **47**, Nr. 41. 1921. — [365]) *Weissenberg*, Eine Ikterusepidemie. Dtsch. med. Wochenschr. **38**, Nr. 31. 1912. — [366]) *Weitz*, Gehäuftes Auftreten von Ict. cat. Klin. Wochenschr. **1**, Nr. 40, S. 2021. 1922. — [367]) *Werner*, Icterus syphiliticus. Münch. med. Wochenschr. **44**, Nr. 27. 1897. — [368]) *Werther*, Die Aufstöberung der unerkannten Syphilis. Münch. med. Wochenschr. **65**, Nr. 11, S. 288. 1918. — [368a]) *Westphal* u. *Georgi*, Über die Beziehungen der Lamblia intest. zur Erkrankung der Gallenwege und Leber. Münch. med. Wochenschr. **70**, Nr. 33, S. 1080. 1923. — [369]) *Williams*, Epidemic Jaundice in New York State. Journ. of the Americ. med. assoc. **80**, Nr. 8, S. 533. 1923. — [370]) *Wiener*, Eine besondere Form des Ikterus. Med. Klinik **13**, Nr. 20, S. 559. 1917. — [371]) *Willcox*, Jaundice. Lancet **196**, 868 u. 942. I, 1919. — [372]) *Willcox*, Acute arsenical Poisoning. Lancet **203**, Nr. 3, S. 129. 1922. — [373]) *Wirsing*, Akute gelbe Leberatrophie. Inaug.-Diss. Würzburg 1892. — [374]) *Wosegien*, Über Ikterus nach Salvarsan. Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **141**, 105. 1922. — [375]) *Zieler*, Einspritzungen von Neosalv.-Novasurol. Münch. med. Wochenschr. **69**, Nr. 14, S. 530. 1922. — [376]) *Zieler* u. *Birnbaum*, Akute gelbe Leberatrophie nach Yatren. Münch. med. Wochenschr. **69**, Nr. 18, S. 664. 1922. — [378]) *Zijl*, Über Salvarsan, Dermatologie und Ikterus. Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **9**, 335. 1923. — [379]) *Zimmern*, Spätikterus nach Salvarsan. Dermatol. Zeitschr. **27**, 138. 1919. — [380]) *Zimmern*, Abortivbehandlung. Dermatol. Wochenschr. **71**, Nr. 45, S. 903. 1920. — [381]) *Zimmern*, Die okkulte Schwankung der Serumreaktion bei primärer Lues. Dermatol. Wochenschr. **73**, Nr. 41.

Weitere Angaben über Ikterusliteratur finden sich in den Arbeiten von *Hennig*[136]), *Lepehne*[202]), *Posselt*[257]) und *Birnbaum*, Zentralbl. f. Haut- u. Geschlechtskrankh. **15**, 1925.

Besprechungen.

Die Erkrankungen des Pankreas. (Enzyklopädie der klinischen Medizin. Die Erkrankungen der Milz, der Leber, der Gallenwege und des Pankreas.) Von *O. Groß* (Saarbrücken) und *N. Guleke* (Jena). Verlag von Julius Springer, Berlin. Preis geh. Mk. 27.—; geb. Mk. 33.—

Es war ein glücklicher Gedanke, dieses Gebiet vom Standpunkte zweier Disziplinen darzustellen. Die Aufgabe ist nicht leicht, sie gehört vielleicht zum Schwierigsten in der Medizin, aber sie scheint mir von den beiden Verfassern glücklich gelöst, nicht allein hinsichtlich der Fülle der zusammengetragenen Tatsachen, sondern auch hinsichtlich der klaren Darstellung und der ausgezeichneten gegenseitigen Einfühlung, so daß das Buch sich wie ein Werk aus einheitlichem Guß liest. Arzt und Forscher werden zweifellos das Werk mit Nutzen studieren.

Gudzent.

Autorenverzeichnis.

Beckmann, und van der Reis. Zur klinischen Bakteriologie und Therapie der Pyelitis und Cystopyelitis. S. 229.

Beltz, L., und E. Kaufmann. Interferometrische Untersuchungen. S. 409, 441, 671.

Bernhardt, H., siehe unter Zondek, H. S. 312.

Bernheim, Ernst, und M. Hitotsumatsu. Histo-hämorenale Verteilungsstudien. I. Mitteilung. S. 331.

Blum, Robert. Zur Kenntnis der vasomotorischen Erkrankungen des Dickdarms. S. 102.

Boeckheler, Th. Über Capillarpuls. S. 456.

Bormann, Felix v. Klinische Beobachtungen über das Verhalten des Blutdrucks bei Infektionskrankheiten, besonders bei Abdominaltyphus. S. 475.

Brock, Joachim. Untersuchungen über die Säureausscheidung im kindlichen Harn. I. Mitteilung. S. 51.

Dresel, K. Der Wert der subcutanen Adrenalinblutdruckkurve. S. 70.

Dychno, M. A. Zur Frage der Resistenz der Erythocyten beim Flecktyphus. S. 369.

Ewig, Wilhelm. Untersuchungen über die plethysmographische Arbeitskurve an Gesunden und Kranken. S. 278.

Földes, E. Die Zahl der roten Blutkörperchen als Funktion der Menge der basischen Valenzen des Blutes bei Schilddrüsenfunktionsstörungen. S. 155.

Fuß, Ernst Martin. Wirkung der Autovaccine auf das Blutbild. S. 467.

Galli, Giovanni. Über die Wirkung der Valsalvaschen Probe auf den Kreislauf. S. 221.

Gigon, Alfred. Zur Kenntnis des Kohlenhydratstoffwechsels und der Insulinwirkung. S. 17.

Graubner, Walther. Die hypophysäre Kachexie (Simmonds sche Krankheit. S. 249.

Herrmann, Franz, siehe unter Schreiber, Hans. S. 529.

—, siehe unter Westphal, Karl. S. 566

Hirschberg, L. Über den Ulcusschmerz. S. 205.

Hitotsumatsu, M., siehe unter Bernheim, Ernst. S. 331.

Iwantscheff, J. Die Bedeutung der Lipoidarten in Niere und Leber bei pathologischer Zuständen. S. 85.

Jakowlewa, A., siehe unter Wichert, M. S. 160.

Kaufmann, Erich. Interferometrische Untersuchungen. IV. Mitt. S. 429.

—, siehe unter Beltz, L. S. 409, 441, 671.

Klemperer, F., und A. Salomon. Über die klinische Brauchbarkeit der neueren serodiagnostischen Methoden bei Tuberkulose. S. 1.

Kuznitzky. II. Die Beteiligung der Haut. S. 386.

Marnitz, H. Untersuchungen über Muskelhärte und ihre Beziehungen zu Leibesübungen und Massage. S. 399.

Maurer, W., u. W. Siebert. Kurzer Beitrag zur Frage des Gaswechsels bei Nierenerkrankungen. S. 47.

Moraczewski, W. v. Über den Einfluß der Fettnahrung auf die Wasserausscheidung. S. 38.

Parrisius, W., u. Th. Boeckheler. Über Capillarpuls. S. 456.

Pockels, Walter. Einwirkung per os gegebener Tuberkuline und anderer Eiweißarten auf den Wasserhaushalt tuberkulöser Kinder. S. 518.

Pospeloff, S., siehe unter Wichert, M., und A. Jakowlewa. S. 173.

Reis, van der, siehe unter Beckmann. S. 229.

Robitschek, Walter. Über Haematoporphyria congenita. S. 540.

Ruge, Heinrich. Ein Beitrag zur Gelbsuchtfrage — einfache (katarrhalische) Gelbsucht und sog. Gelbsucht nach Salvarsan. S. 684.

Russjajewa-Oparina, A., siehe unter Wichert, M. S. 185.

Sagel, Wilhelm. Beitrag zur Kenntnis des weißen Blutbildes bei der zu Heilzwecken bei Dementia paralytica vorgenommenen künstlichen Infektion mit Spirochaeta Duttoni und Versuch, bestimmte Querschnitte dieser Blutbildkurve als Indicator für eine individualisierende Weiterbehandlung der mit Recurrens behandelten Paralytiker zugrunde zu legen. S. 390.

— Die biologische Leukocytenkurve der Impfrecurrens der Paralytiker. S. 499.

Salomon, A., siehe unter Klemperer, F. S. 1.

Schreiber, Hans, und Franz Herrmann. Über den Einfluß löslicher Campherpräparate auf das Gallensystem. S. 529.

Scholz, Thomas. Zur Diagnose der Herzthromben. S. 343.

Siebert, W., siehe unter Maurer, W. S. 47.

Steinbrinck, W., und J. Stukowski. Über einen Fall von chronischer, myeloischer Leukämie mit Hauterscheinungen bei einer Jugendlichen. I. S. 375.

Stukowski, J., siehe unter Steinbrinck, W. S. 375.

Weil, Alfred Jul. Über die Nachwirkung thermischer Reize. S. 195.

Weitz, Wilhelm. Studien an eineiigen Zwillingen. S. 115.

Westphal, Karl. Untersuchungen über die Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. S. 545, 558, 584, 603.

— und Franz Herrmann. Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. S. 566.

Weyrauch. Kastration und Antikörperbildung. S. 524.

Wichert, M., und A. Jakowlewa. Über die chemischen Veränderungen der Organe bei Sublimatvergiftung. S. 160.

— — und S. Pospeloff. Die chemischen Veränderungen der Organe bei mit Nierengiften vergifteten Kaninchen. S. 173.

— und A. Russjajewa-Oparina. Klinische Beobachtungen bei Cholesterinämie und Bilirubinämie. S. 185.

Wirssaladse, S. Zur Indikation der intravenösen Chinininjektion bei Malaria. S. 320.

Ziemilski, Benedykt. Die Bedeutung des Hämogrammes nach Schilling für Diagnose und Therapie. S. 505.

Zondek, H., und H. Bernhardt. Über die Beeinflußbarkeit der Hypophysenhinterlappenextrakte. S. 312.

ZE

ZEITSCHRIFT

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN VON

W. HIS, BERLIN · F. KRAUS, BERLIN · A. GOLDSCHEIDER, BERLIN · G. KLEMPERER, BERLIN

B. NAUNYN, BADEN-BADEN · ERICH MEYER, GÖTTINGEN · A. SCHITTENHELM, KIEL · R. STÆHELIN, BASEL

C. von NOORDEN, FRANKFURT A. M. · N. ORTNER, WIEN

REDIGIERT VON

W. HIS

THE LIBRARY OF THE
OCT 31 1925
UNIVERSITY OF ILLINOIS

HUNDERTERSTER BAND

FÜNFTES UND SECHSTES (SCHLUSS-)HEFT

MIT 68 ABBILDUNGEN IM TEXT

(AUSGEGEBEN AM 24. JUNI 1925)

BERLIN

VERLAG VON JULIUS SPRINGER

1925

Preis M. 18.—

Die **„Zeitschrift für klinische Medizin“**

erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zwanglos, in einzeln berechneten Heften, von denen sechs einen Band von etwa 50 Bogen Umfang bilden.

An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplare kostenlos geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplarzahl hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse dringend gebeten, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen, um spätere unliebsame Überraschungen zu vermeiden.

Manuskriptsendungen werden erbeten an

Herrn Geheimrat Professor Dr. W. His,

Berlin NW 6, I. Medizinische Klinik der Charité, Schumannstr. 20/21.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Verlagsbuchhandlung Julius Springer.

---

101. Band. **Inhaltsverzeichnis.** 5./6. Heft.

Seite

v. Bormann, Felix. Klinische Beobachtungen über das Verhalten des Blutdrucks bei Infektionskrankheiten, besonders bei Abdominaltyphus. (Mit 7 Textabbildungen) 475

Sagel. Die biologische Leukocytenkurve der Impfrecurrens der Paralytiker. 2. Mitteilung. (Mit 3 Textabbildungen) 499

Ziemilski, Benedykt. Die Bedeutung des Hämogrammes nach Schilling für Diagnose und Therapie. (Mit 3 Diagrammen) 505

Pockels, Walter. Einwirkung per os gegebener Tuberkuline und anderer Eiweißarten auf den Wasserhaushalt tuberkulöser Kinder. (Mit 14 Textabbildungen) 518

Weyrauch. Kastration und Antikörperbildung 524

Schreiber, Hans, und **Franz Herrmann.** Über den Einfluß löslicher Campherpräparate auf das Gallensystem. Beitrag zur Beeinflussung der Gallengangsmotilität. (Mit 8 Textabbildungen) 529

Robitschek, Walter. Über Haematoporphyria congenita. (Mit 2 Textabbildungen) 540

Westphal, Karl. Untersuchungen über die Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. I. Die paradoxe Gefäßreaktion auf Abschnürung bei arteriellem Hochdruck. (Mit 1 Textabbildung) 545

Westphal, Karl. Untersuchungen über die Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. II. Experimentelle Erzeugung von arteriellem Hochdruck durch Cholesterinfütterung beim Kaninchen. (Mit 3 Textabbildungen) 558

Westphal, Karl, und **Franz Herrmann.** Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. III. Über den Einfluß des Cholesterins auf die Kontraktionsfähigkeit des isolierten Arterienstreifens. (Mit 5 Textabbildungen) 566

Westphal, Karl. Untersuchungen zur Frage der Entstehungsbedingungen des genuinen arteriellen Hochdruckes. IV. Cholesterin als tonogene Substanz der genuinen Hypertension im Zusammenspiel mit anderen Entstehungsbedingungen. V. Die funktionelle Prüfung des Blutdrucks mit Adrealin bei genuiner Hypertension und bei Nephrosen. (Mit 12 Textabbildungen) 584

Beltz, L., und **E. Kaufmann.** Interferometrische Untersuchungen. III. Mitteilung: Über die Bestimmung des Eiweißgehaltes und der Restrefraktion des Blutserums mit dem Interferometer (gleichzeitig ein Vergleich interferometrischer und refraktometrischer Eiweißbestimmungsmethoden). (Mit 5 Textabbildungen) 671

Ruge, Heinrich. Ein Beitrag zur Gelbsuchtsfrage — einfache (katarrhalische) Gelbsucht und sog. Gelbsucht nach Salvarsan. (Mit 5 Kurven) 684

Besprechungen 744

Autorenverzeichnis 745

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN W 9

Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie

Bearbeitet von namhaften Fachleuten

Herausgegeben von

F. Henke und **O. Lubarsch**

Breslau Berlin

Im Februar 1925 erschien der 6. Band

Harnorgane, männliche Geschlechtsorgane

Erster Teil:

Niere

Bearbeitet von

Th. Fahr, Georg B. Gruber, Max Koch, O. Lubarsch, O. Stoerk

800 Seiten mit 354 zum Teil farbigen Abbildungen. 84 Goldm.; geb. 86.40 Goldm.

Inhaltsübersicht:

A. Niere. Von Professor Dr. Th. Fahr-Hamburg, Professor Dr. Georg B. Gruber-Innsbruck, Professor Dr. Max Koch-Berlin, Geh. Medizinalrat Professor Dr. O. Lubarsch-Berlin und Professor Dr. O. Stoerk-Wien. 1. Entwicklungsstörungen der Nieren und Harnleiter. Von Professor Dr. Georg B. Gruber-Innsbruck. — 2. Kreislaufstörungen in der Niere. Von Professor Dr. Th. Fahr-Hamburg. — 3. Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. Von Professor Dr. Th. Fahr-Hamburg. — 4. Embolisch-eitrige Nephritis. Von Professor Dr. O. Stoerk-Wien. — 5. Spezifische Infektionen. Von Professor Dr. O. Stoerk-Wien. — 6. Über die pathologischen Ablagerungen, Speicherungen und Ausscheidungen in den Nieren (Lipoid-, Glykogen-, Pigment-, Kalk- und Salzablagerungen). Von Geh. Medizinalrat Professor Dr. O. Lubarsch-Berlin. — 7. Die hypertrophischen, hyperplastischen und regenerativen Vorgänge. Von Geh. Medizinalrat Professor Dr. O. Lubarsch-Berlin. — 8. Die Nierengewächse. Von Professor Dr. Th. Fahr-Hamburg und Geh. Medizinalrat Professor Dr. O. Lubarsch-Berlin. — 9. Die tierischen Schmarotzer des Harnapparates. Von Dr. Max Koch-Berlin.

Im Mai 1924 erschien der 2. Band

Herz und Gefäße

Bearbeitet von

C. Benda, L. Jores, J. G. Mönckeberg, H. Ribbert †, K. Winkler

1171 Seiten mit 292 zum Teil farbigen Abbildungen. 90 Goldm.; geb. 92.40 Goldm.

Das Gesamtwerk ist auf vierzehn Bände berechnet, von denen bisher Band II und jetzt Band VI, 1. Teil erschienen sind.

Die einzelnen Bände werden folgende Gebiete behandeln:

Band I: Blut und Knochenmark.
Band II: Herz und Gefäße.
Band III: Atmungswege und Lungen.
Band IV: Verdauungsschlauch.
Band V: Verdauungsdrüsen.
Band VI: Harnorgane, männlicne Geschlechtsorgane.
Teil 1: Niere.
Teil 2: Harnwege, männliche Geschlechtsorgane.
Band VII: Weibliche Geschlechtsorgane.
Band VIII: Drüsen mit innerer Sekretion.
Band IX: Knochen und Muskeln.
Band X: Nervensystem.
Band XI: Ophthalmologischer Teil.
Band XII: Otologischer Teil.
Band XIII: Haut.
Band XIV: Technik der Untersuchungsmethoden der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie.

Verlag von Julius Springer in Berlin W 9

Jahresbericht über Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

sowie deren Grenzgebiete

Zugleich bibliographisches Jahresregister des Zentralblattes für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde sowie deren Grenzgebiete (Fortsetzung des Internationalen Centralblattes für Laryngologie, Rhinologie und verwandte Wissenschaften)

Herausgegeben von der

Schriftleitung

Zweiter Band. Bericht für das Jahr 1923

316 Seiten. 1925. 28 Goldmark

Jahresbericht über die gesamte Tuberkuloseforschung

und ihre Grenzgebiete

Zugleich bibliographisches Jahresregister des Zentralblattes für die gesamte Tuberkuloseforschung

Herausgegeben und redigiert von der

Schriftleitung des Zentralblattes für die gesamte Tuberkuloseforschung

Dritter Band. Bericht über das Jahr 1923

262 Seiten. 1925. 28 Goldmark

Jahresbericht über die gesamte Neurologie und Psychiatrie

Zugleich Fortsetzung der Bibliographie der Neurologie und Psychiatrie und bibliographisches Jahresregister des Zentralblattes für die gesamte Neurologie und Psychiatrie

Unter Mitwirkung hervorragender Fachleute, herausgegeben von

Dr. L. Hirschfeld

Sechster Jahrgang. Bericht über das Jahr 1922

604 Seiten. 1925. 57 Goldmark

Gemeinsamer Verlag von J. F. Bergmann in München und Julius Springer in Berlin W 9

Jahresbericht über die gesamte Gynäkologie und Geburtshilfe

sowie deren Grenzgebiete

Fortsetzung des Jahresberichtes über die Fortschritte auf dem Gebiete der Geburtshilfe u. Gynäkologie

Herausgegeben von

K. Franz-Berlin und **M. Stickel**-Berlin

Redigiert von

Bernhard Zondek-Berlin

Sechsunddreißigster Jahrgang – Bericht über das Jahr 1922

975 Seiten. 1925. 76 Goldmark

*Hierzu zwei Beilagen der Verlagsbuchhandlung **Julius Springer** in Berlin W 9*

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

UNIVERSITY OF ILLINOIS URBANA
3 0112 124960813